

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/11

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,
95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Univer-
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER,
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth
(DE).

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstrasse 49a,
91052 Erlangen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

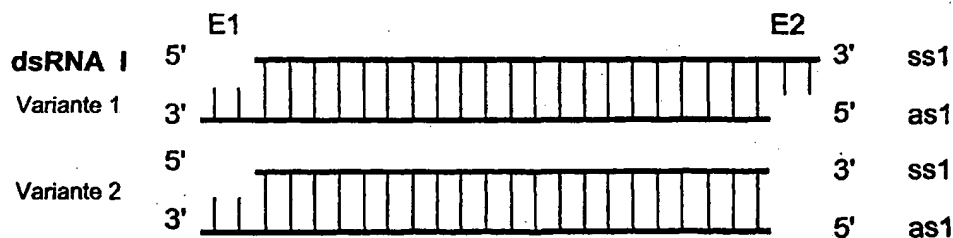
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland
[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

WO 02/055693 A2



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WQ 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matritze dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonderes vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Moleküle sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10 Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

10

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

15

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

20

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

25

30

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

35

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

- 15 Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und
- Fig. 2 schematisch ein Zielgen,
- 20 Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),
- Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),
- 25 Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),
- 30 Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),

- Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an
5 Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im
15 Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- Fgi. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-
87 MG Glioblastom-Zellen,
- 25 Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in
35 der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

20

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

25

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

35

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteins (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

15 Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

- 5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von $0,3 \times 10^5$ Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

Mikroinjektion:

- Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikromanipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden 25 Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit 30 Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, 35 Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet: gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde; nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden er-
25 möglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

| Ansatz | Name | Sequenzprotokoll-Nr. | 0.1 μ M |
|--------|-------------|-------------------------------------|-------------|
| 1 | S1A/ S1B | SQ148 SQ149 | + |
| 2 | S1A/ S4B | SQ148 (überstehende Enden) SQ159 | +++ |
| 3 | | ohne RNA | - |

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transien-
ter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der
Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestal-
tung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs
modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhi-
bition der Genexpression wurden transient transfizierte
- 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC
(European collection of animal cell culture) Nr. 93061524)
und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche
Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161)
verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
- 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment
in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 ent-
hält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins
(YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham's F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von $1,0 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

15

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine PlusTM Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methycarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methycarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca²⁺, Mg²⁺, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-
15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne
25 dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

30

Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde ex vivo in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

15 Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den Ansätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti[®]-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 20 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, 25 25 pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde eine Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : 30 Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

- schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei $12.000\times g$ für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, $12.000\times g$, 4°C). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30 μl RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethyldiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.
- 10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, 15 Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500 μl 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren 20 wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt 25 und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 μl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all 30 Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 **Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 **Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum**

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 μ l 20 μ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 μ l 20 μ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

- Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.

- 10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

| Name | Sequenz- proto- koll-Nr. | dsRNA-Sequenz | |
|-------------|--------------------------------|--|--------|
| S1 | SQ148 SQ149 | (A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5' | 0-22-0 |
| S7 | SQ150 SQ151 | (A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5' | 2-19-2 |
| K1 | SQ153 SQ154 | (A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5' | 0-22-0 |
| K3 | SQ155 SQ156 | (A) 5'- GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA -3' (B) 3'- UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA -5' | 2-19-2 |
| K2 | SQ157 SQ158 | (A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5' | 2-22-2 |
| S1A/ S4B | SQ148 SQ159 | (A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5' | 0-22-2 |

| | | | |
|-------------|----------------|--|--------|
| PKC 1/2 | SQ160 SQ161 | (A) 5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3' (B) 3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5' | 2-22-0 |
| S7/S12 | SQ150 SQ162 | (A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5' | 0-21-0 |
| S7/S11 | SQ150 SQ163 | (A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5' | 0-21-2 |
| S13 | SQ164 SQ165 | (A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5' | 0-20-2 |
| S13/14 | SQ164 SQ166 | (A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5' | 0-20-0 |
| S4 | SQ167 SQ159 | (A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUUCU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5' | 2-22-2 |
| K1A/ K2B | SQ153 SQ158 | (A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5' | 0-22-2 |
| K1B/ K2A | SQ154 SQ157 | (A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5' | 2-22-0 |
| S1B/ S4A | SQ149 SQ167 | (A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUUCU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5' | 2-22-0 |

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

10

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-
15 schen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro
10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-
kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

- Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)
- 10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.
10

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde
15 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinylierten Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min
20 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit
25 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit
30

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na₃VO₄ mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und
10 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA
20 (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 μ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammoniumpersulfat, 5 μ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 μ l Plasma bzw. 25 μ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschrte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 10
- 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,
- 25
- 30

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5×10^5 Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na_3VO_4) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti@-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 μl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 μl 1x Arbeitslösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μl 10% SDS, 7,15 ml Aqua bidest., 150 μl Ammoniumpersulfat (10%), 9 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μl 10% SDS, 50 μl 10% Ammoniumpersulfat, 5 μl TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

| | | | |
|-----------------------|-------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| ES-7 | SQ168 | (A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3' | 2-19-2 |
| | SQ169 | (B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5' | |
| ES-8 | SQ170 | (A) 5'- AAGUAAAAUUCGGUCGCUAU -3' | 2⁵-19-2⁵ |
| | SQ171 | (B) 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5' | |
| ES2A/ ES5B | SQ172 | (A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3' | 0-22-2 |
| | SQ173 | (B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5' | |
| K2 | SQ157 | (A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' | 2-22-2 |
| | SQ158 | (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5' | |

| | | | | |
|---------------------|-------|-----|----------------------------------|---------------|
| K1A/ K2B | SQ153 | (A) | 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' | 0-22-2 |
| | SQ158 | (B) | 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5' | |

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

5 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die

10 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen

15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw.

20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1):

Versuchsprotokoll:

Der in vitro Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression

30 wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei
 5 der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4
 10 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang,
 15 wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

20

| <u>Name</u> | <u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u> | <u>Sequenz</u> | <u>Position in Daten- bank-# AF016535</u> |
|-------------|---|--|---|
| Seq R1 | SQ141 | 5'- CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' | 1320-1342 |
| | SQ142 | 3'-UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5' | 1335-1318 |
| Seq R2 | SQ143 | 5'- UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' | 2599-2621 |
| | SQ152 | 3'-CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5' | 2621-2597 |
| Seq R3 | SQ144 | 5'- CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' | 3778-3799 |
| | SQ145 | 3'-UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5' | 3799-3776 |
| Seq R4 | SQ146 | 5'- CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' | 1320-1341 |
| | SQ147 | 3'-UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5' | 1339-1318 |

| | | | <u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u> |
|------|-------|---|---|
| K1A/ | SQ153 | 5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3' | 2829-2808 |
| K2B | SQ158 | 3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5' | 2808-2831 |

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wiedergegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à $3,8 \times 10^5$ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen, Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermennt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α³²P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

10

Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

15

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

25

30

- Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.
- Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

- Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.
- Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.
- Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.
- Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.
- Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.
- Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Maelhama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6499-6503.
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

5 Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,
152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
stage I-IIIA non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-
crovessel count are independent prognostic factors of sur-
30 vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

- Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.
- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.
- Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.
- 10 Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.
- 15 Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.
- 20 Lämmlli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.
- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.
- Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.
- 30 Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-
10 15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W
& Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic
20 and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-
106.

25 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

- Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.
- 5
Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS
Lett.* 479, 79-82.
- 10
Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.
- Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.
- 20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.
Annual review in *Cell Biology* 10: 251-337.
- Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M & Poulsen HS
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-
als of Oncology* 8: 1197-1206.
- Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101 , 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

25

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.
20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
30 ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.
- 5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10
29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.
30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20
31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
- 25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
30
33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
15 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
25 men ist.
40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht
30 reicht wird.
41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.
60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25
61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.
62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
- 5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die
10 dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
- 15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-
20 Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-
25 sidartigen Gebildes gewandt ist.
76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
30
77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10

80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15

81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

25

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

30

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.
84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.
85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.
86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.
87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.
88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.
89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.
90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

20

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
- 20 ist.
102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder
- 30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20 136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
30

153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
- 20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
- 25 men ist.
160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-
- 30 reicht wird.
161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstan- det sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.
180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25
181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.
182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

30 196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30.

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 -

15 173 verwendet wird.

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20 214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
- 20 ist.
222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder
- 30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.
- 5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.
227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei
10 zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
- 15 228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.
- 20 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.
- 25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.
- 30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle
20 ist.

237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabrei-
25 chungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

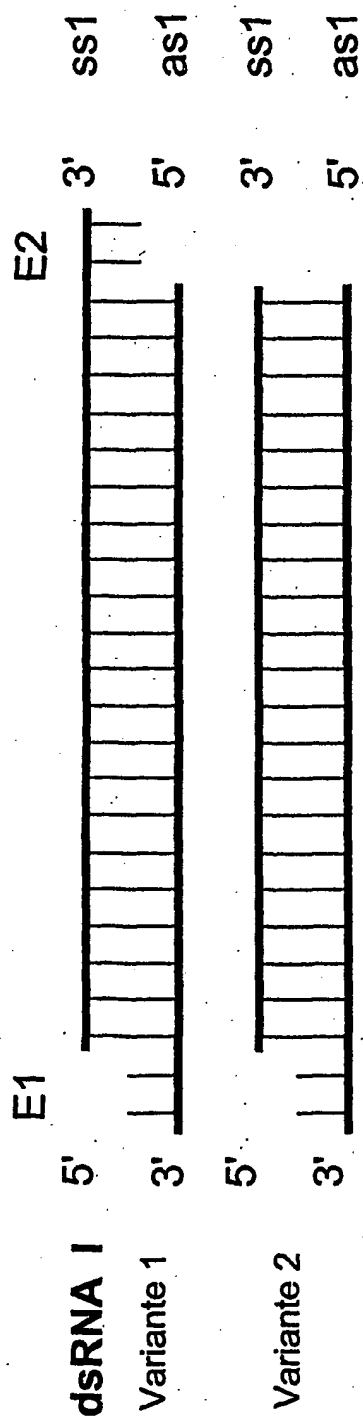


Fig. 1a

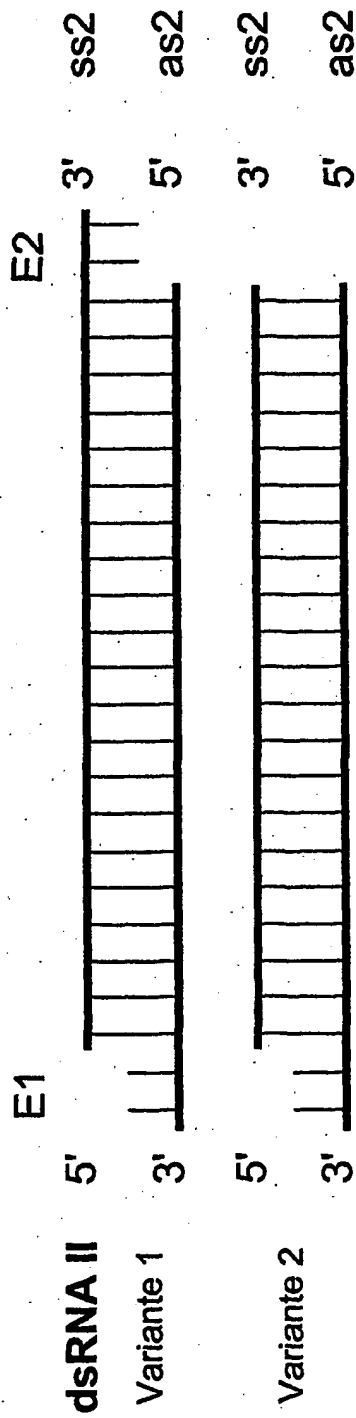


Fig. 1b

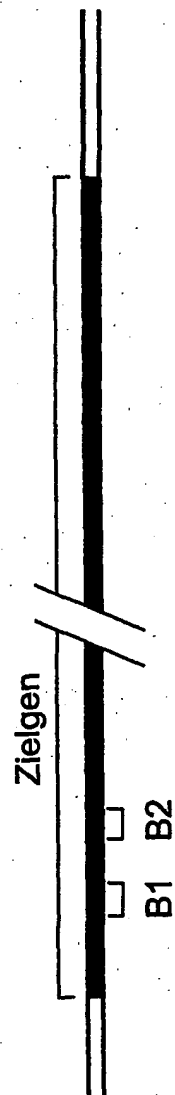


Fig. 2

2/20

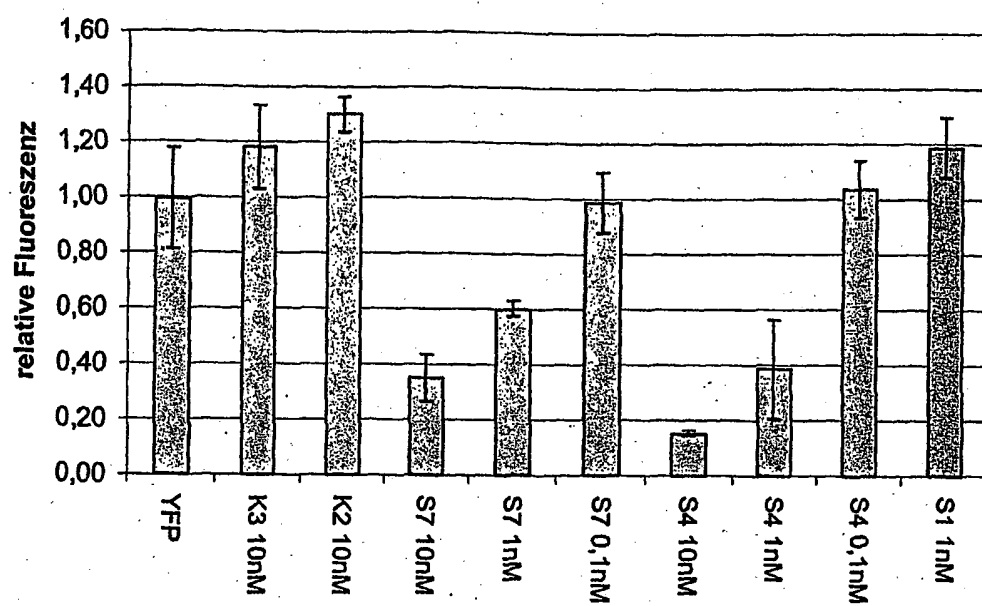


Fig. 3

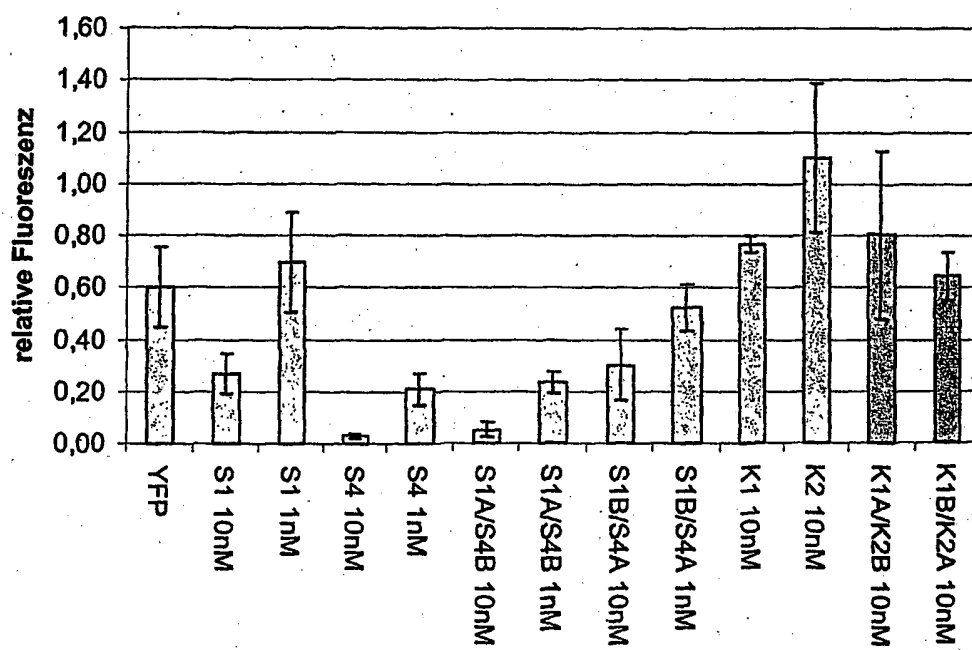


Fig. 4

3/20

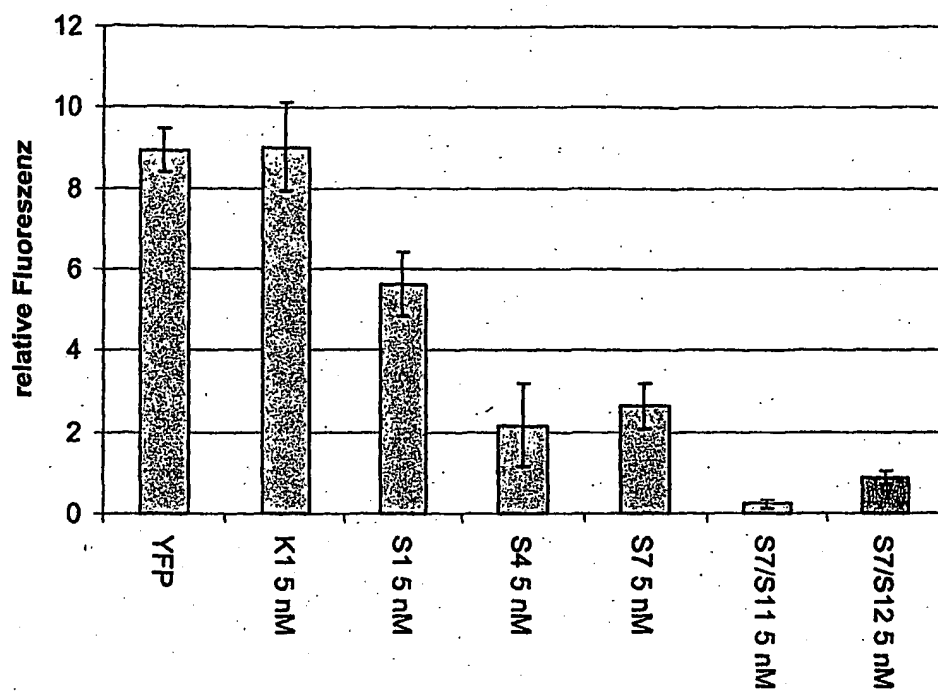


Fig. 5

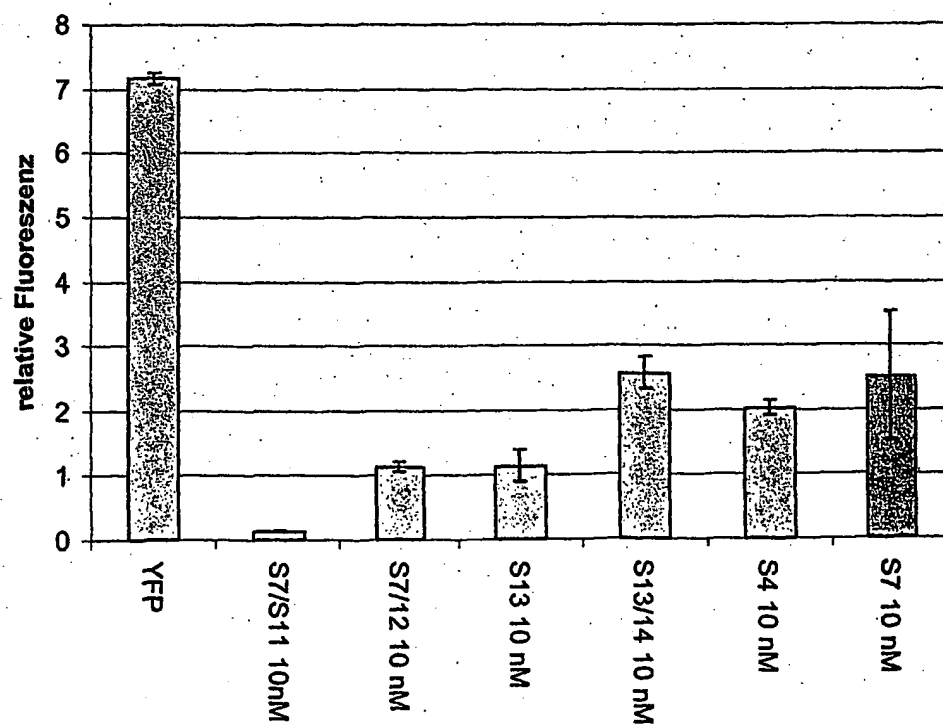


Fig. 6

4/20

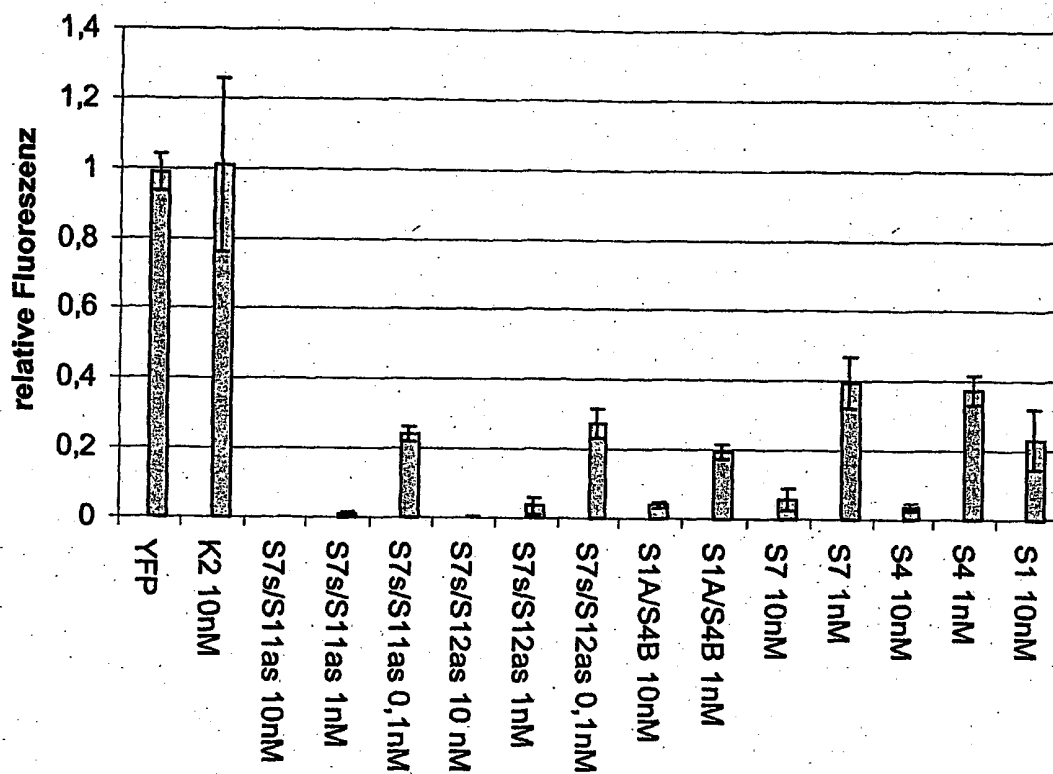


Fig. 7

5/20

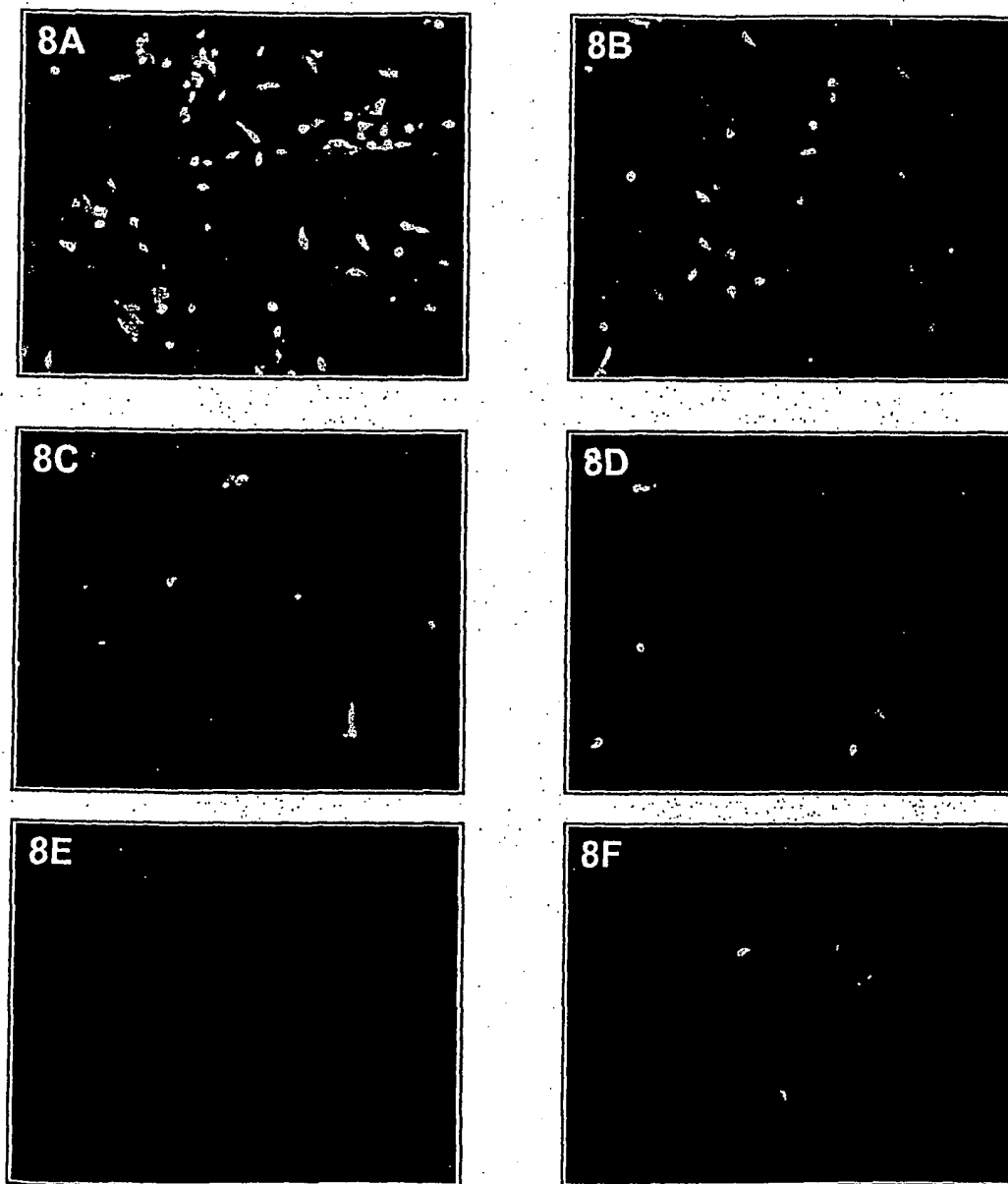


Fig. 8

6/20

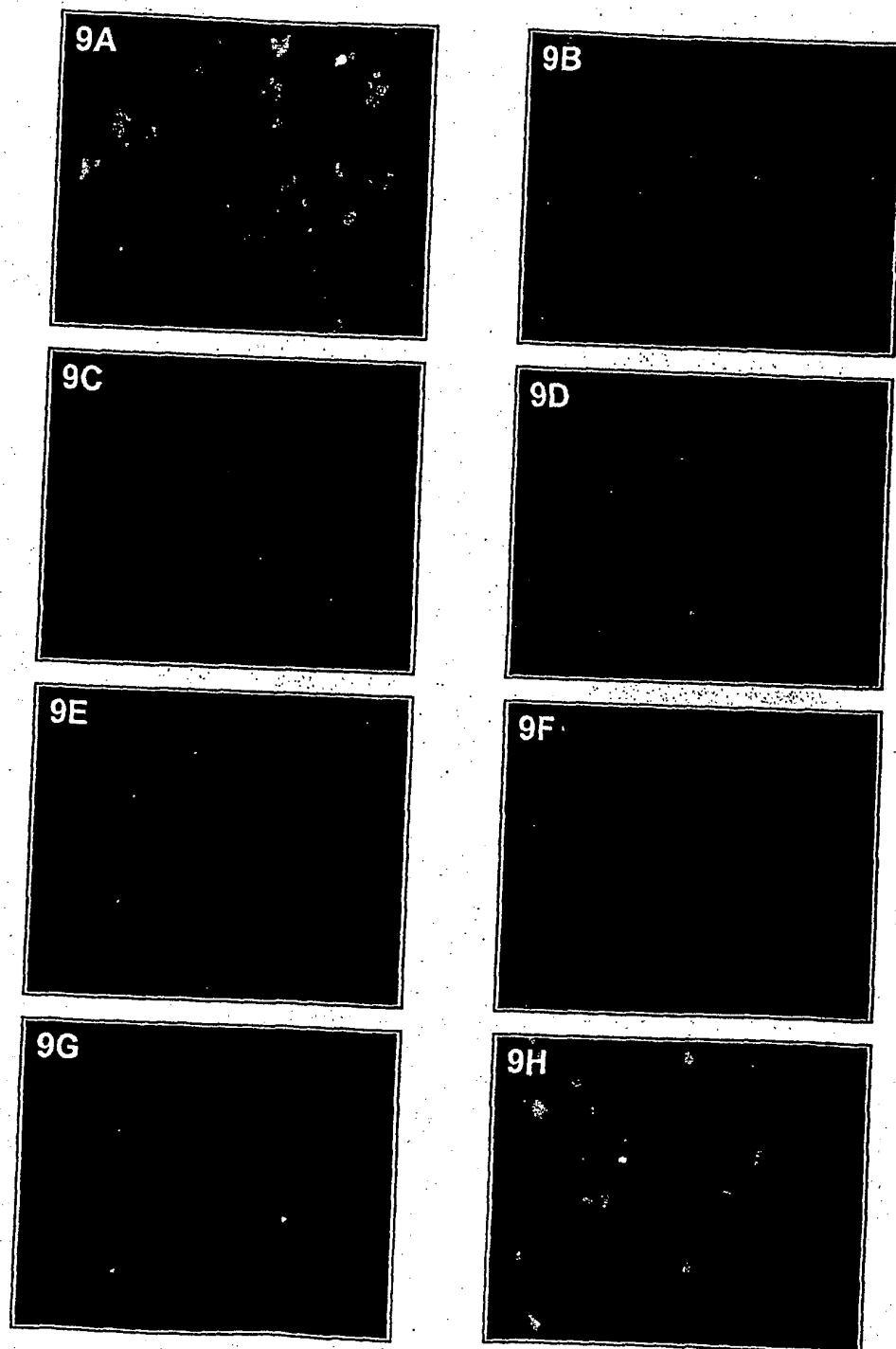


Fig. 9

7/20

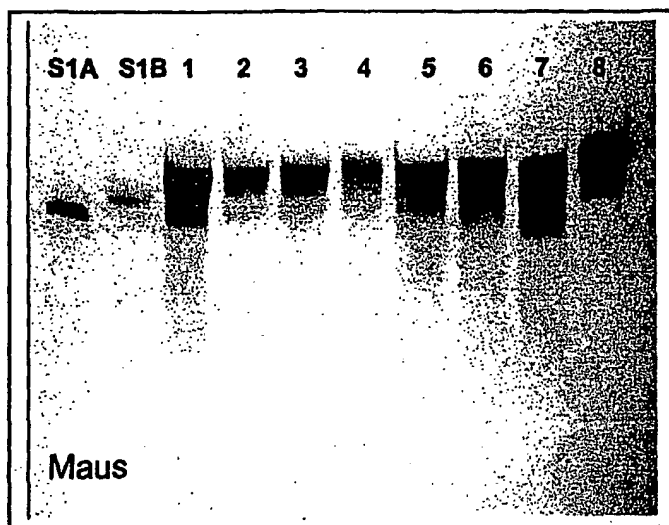


Fig. 10

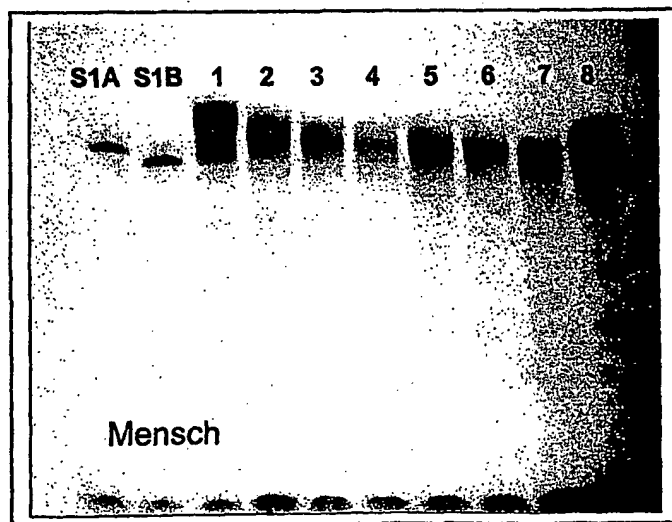


Fig. 11

8/20

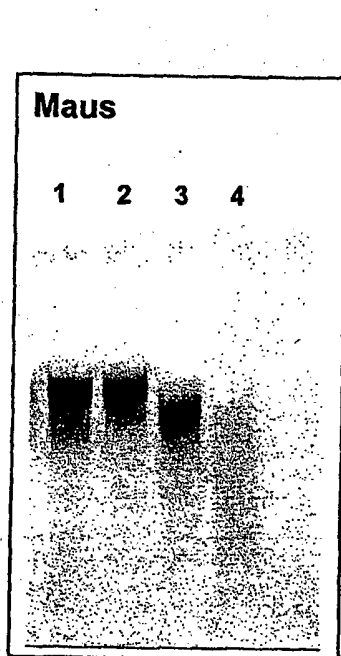


Fig. 12

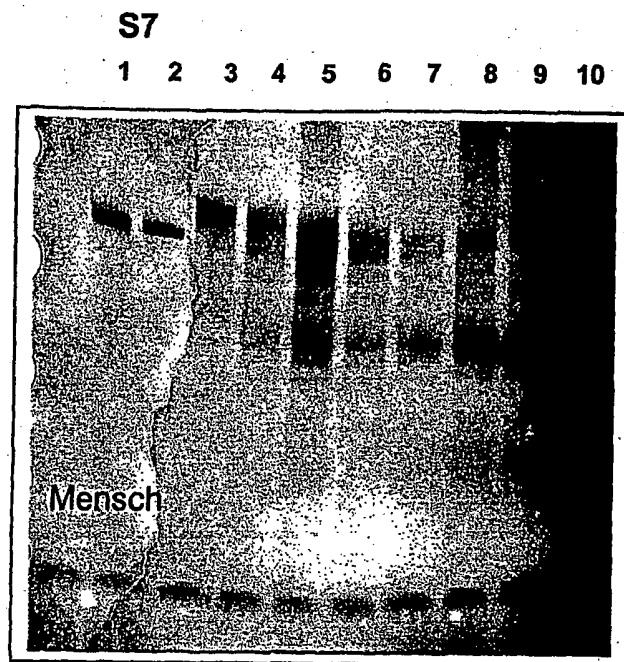


Fig. 13

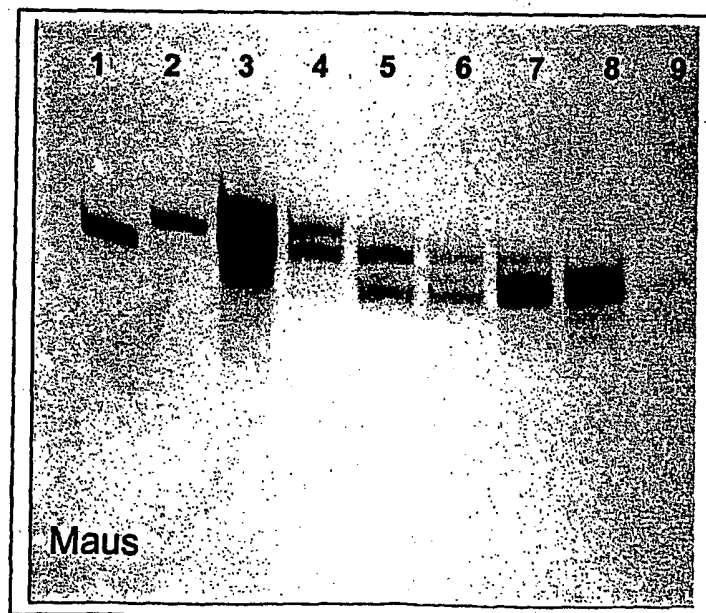


Fig. 14

9/20

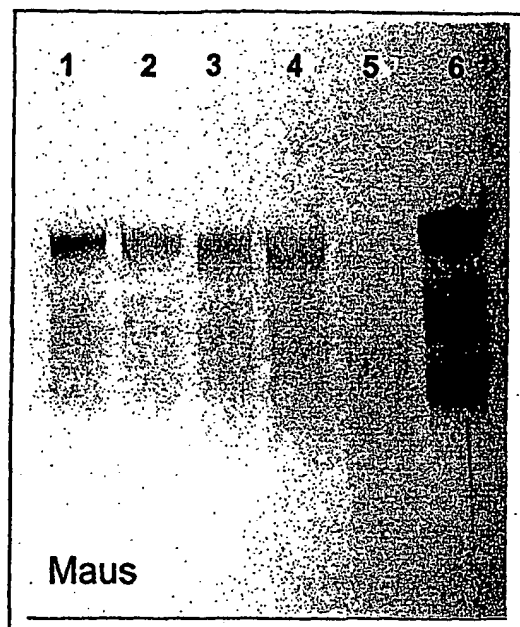


Fig. 15

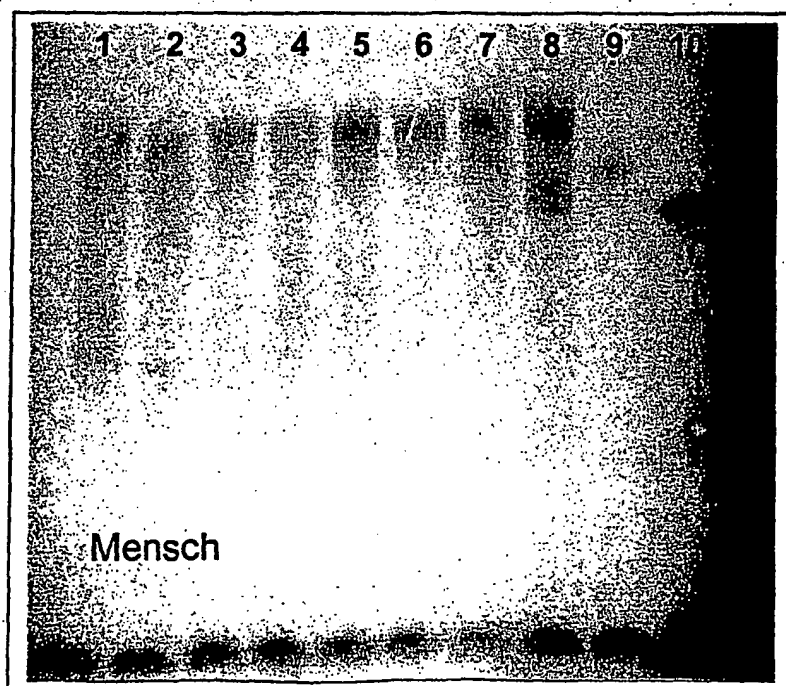


Fig. 16

10/20

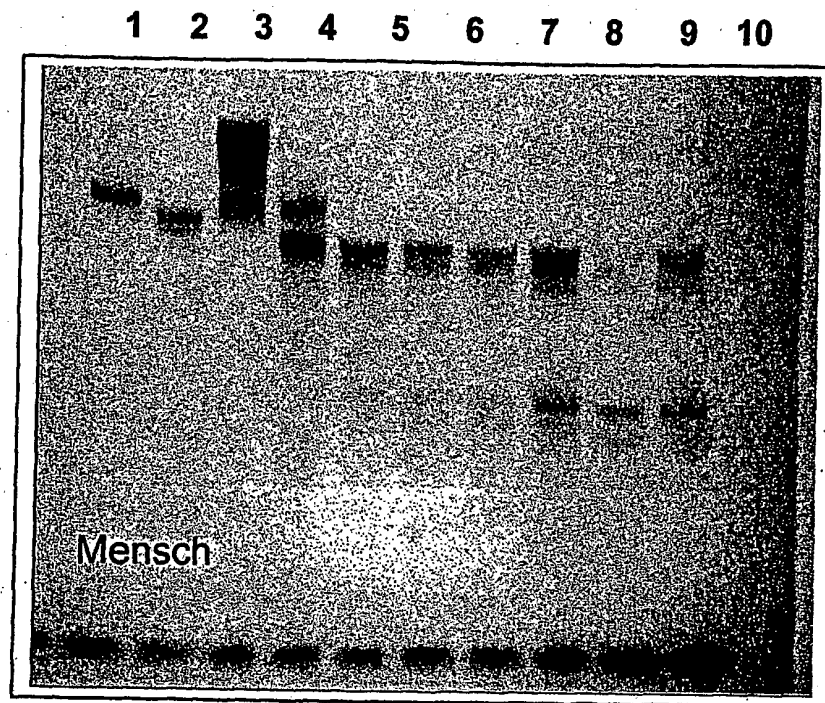


Fig. 17

11/20

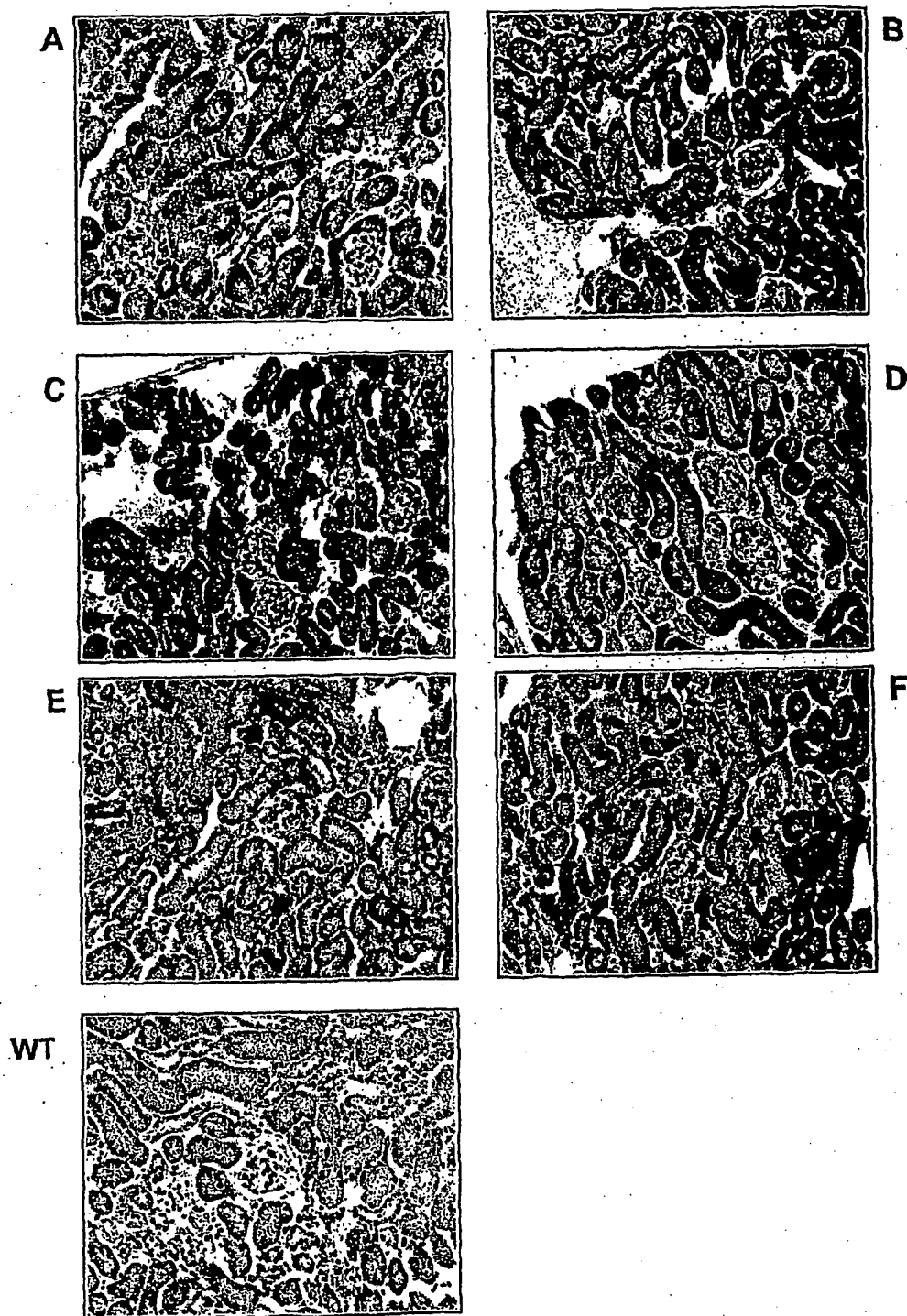


Fig. 18

12/20

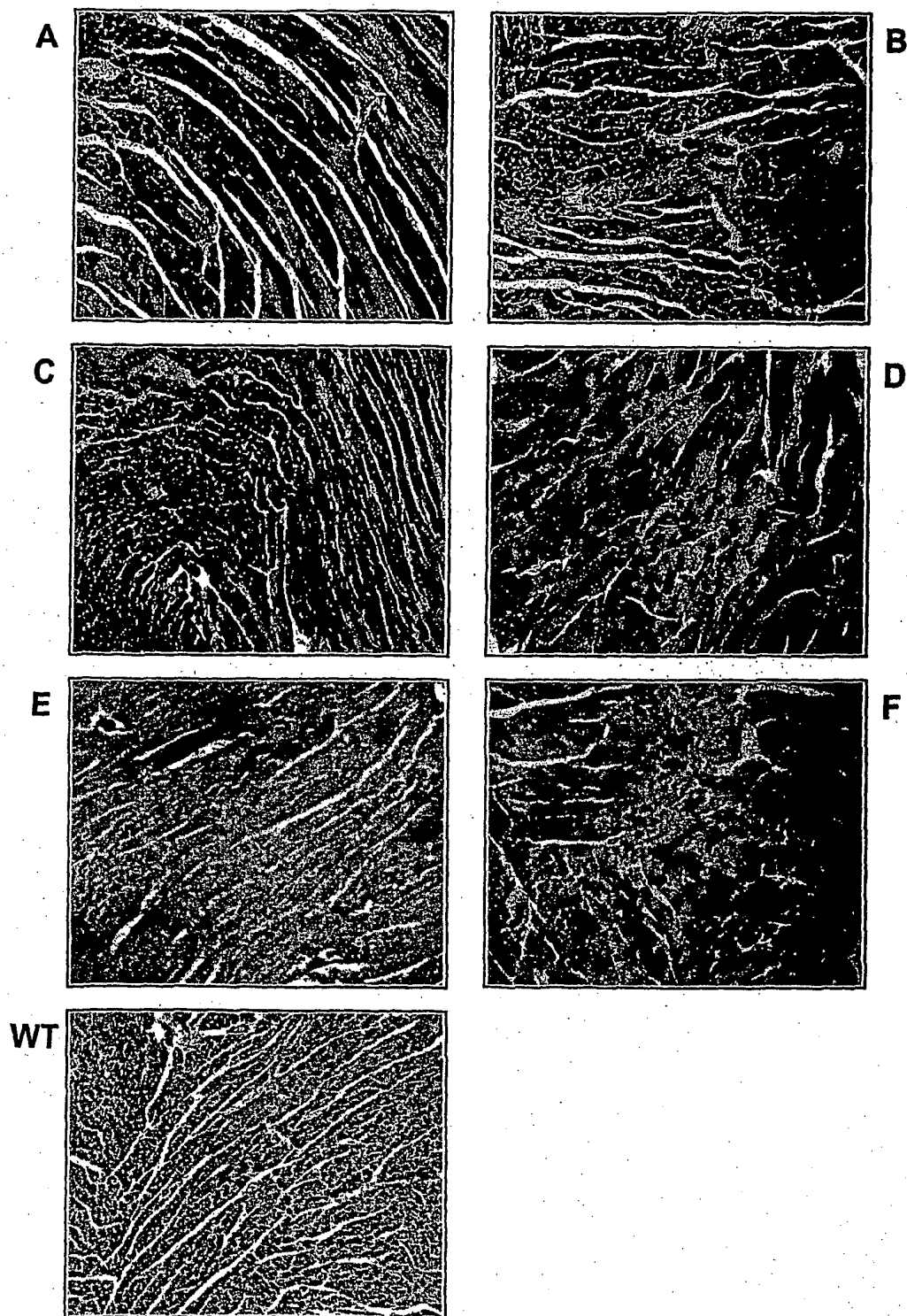


Fig. 19

13/20

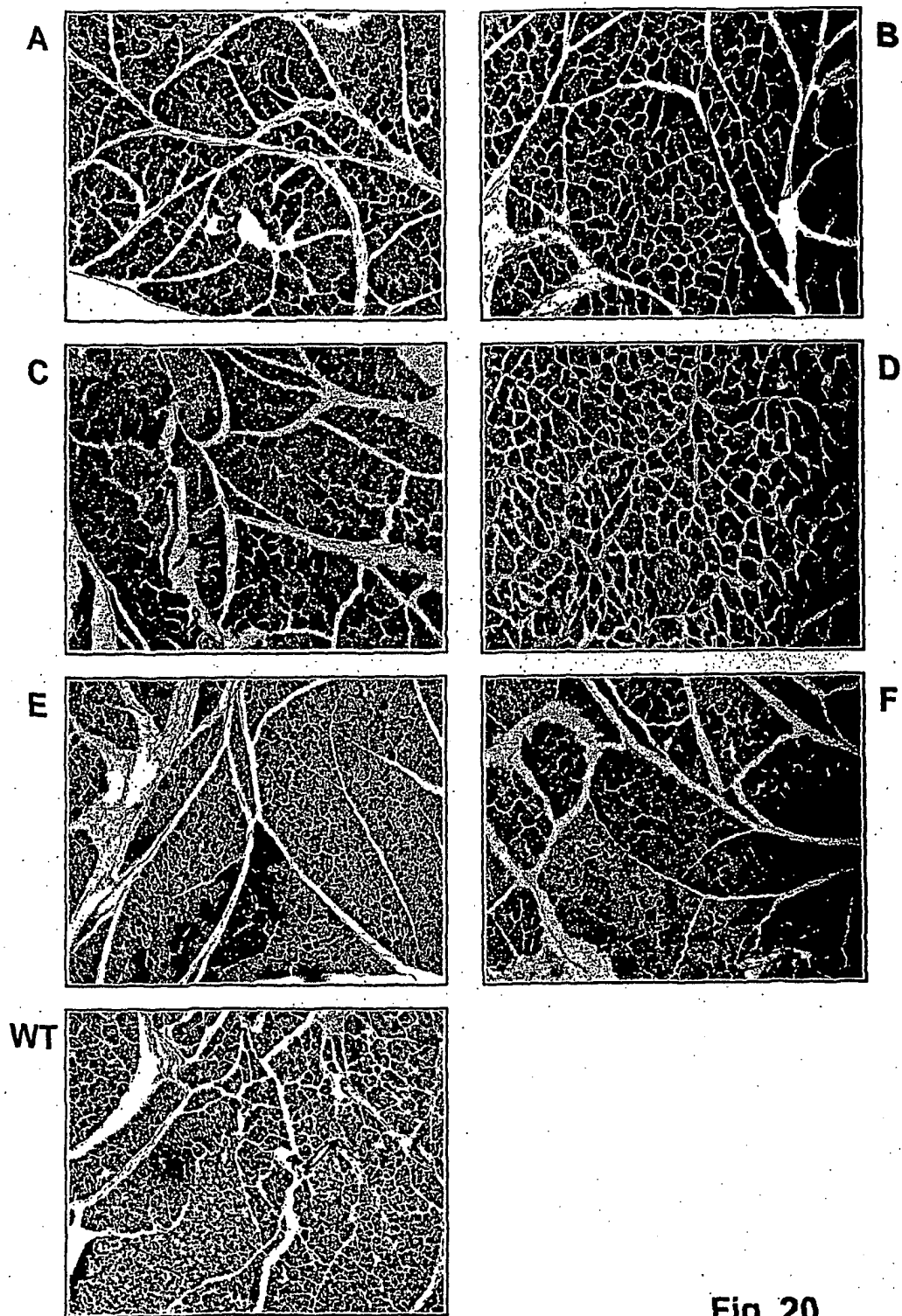


Fig. 20

14/20

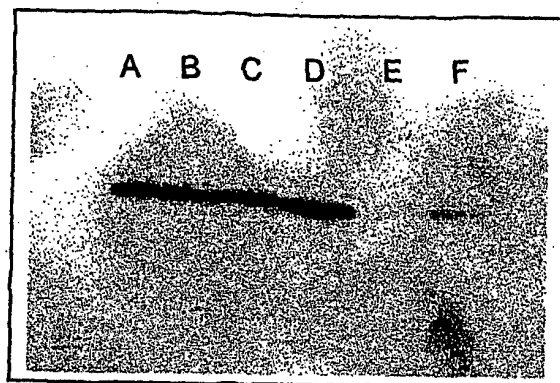


Fig. 21

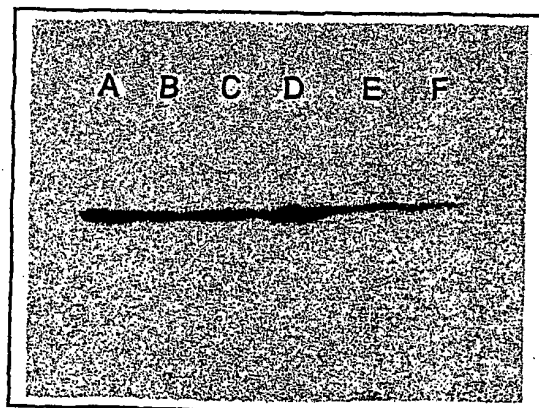


Fig. 22

15/20

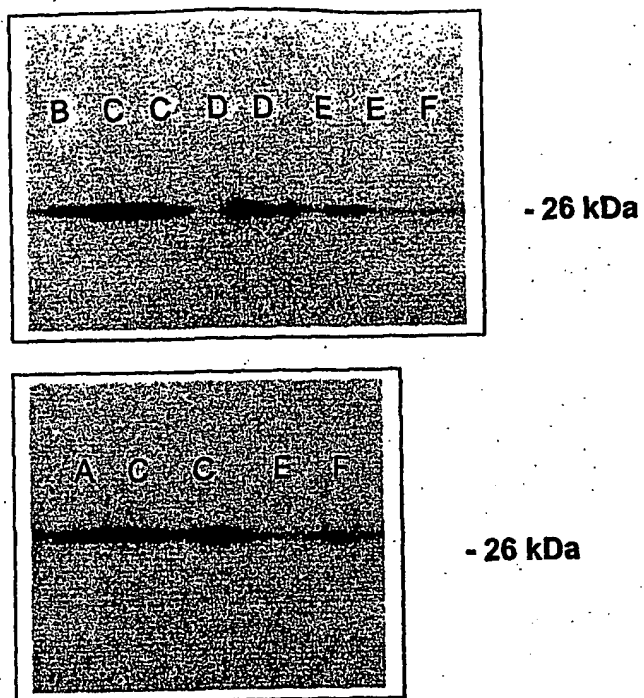


Fig. 23

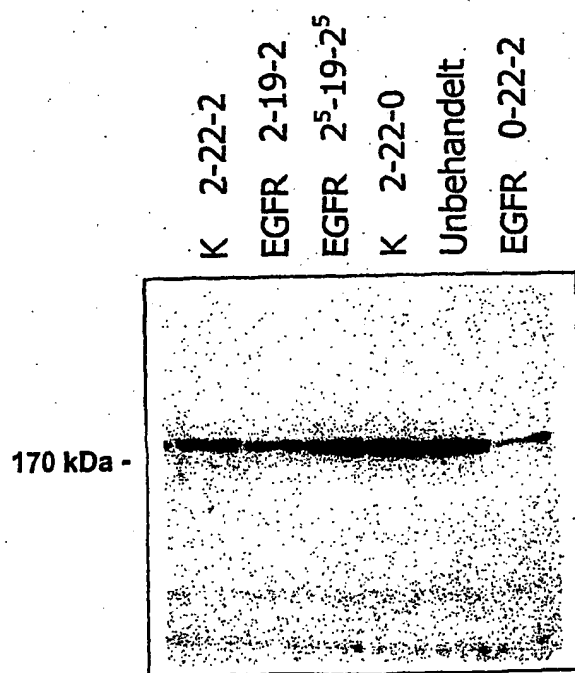


Fig. 24

16/20

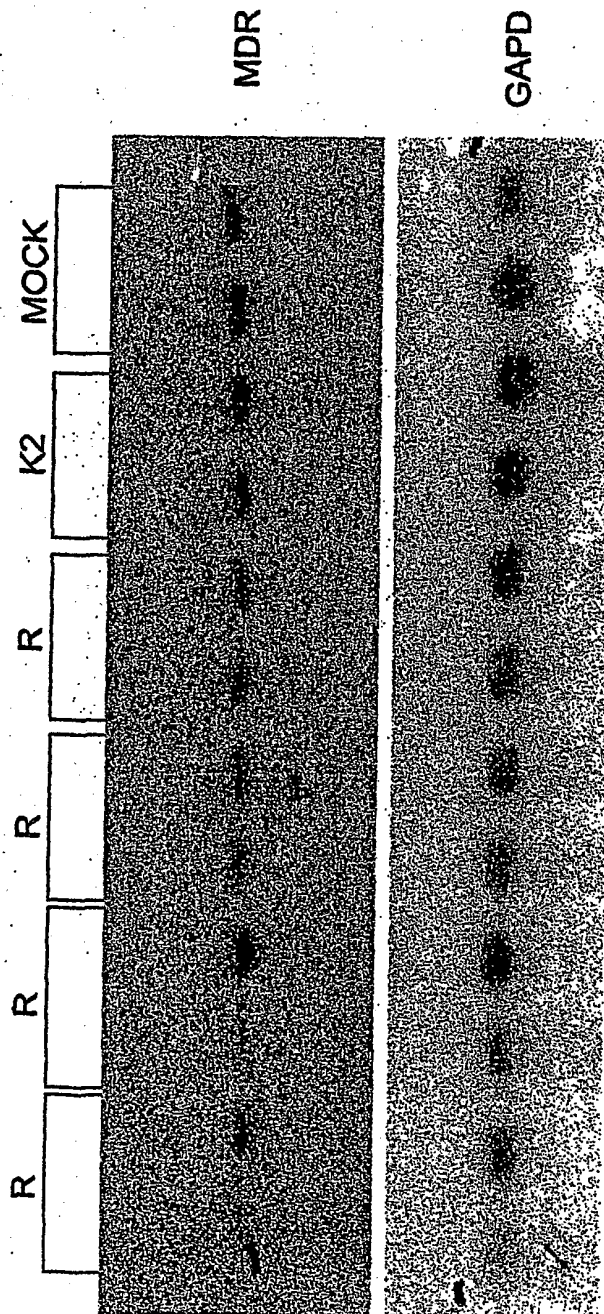


Fig. 25a

17/20

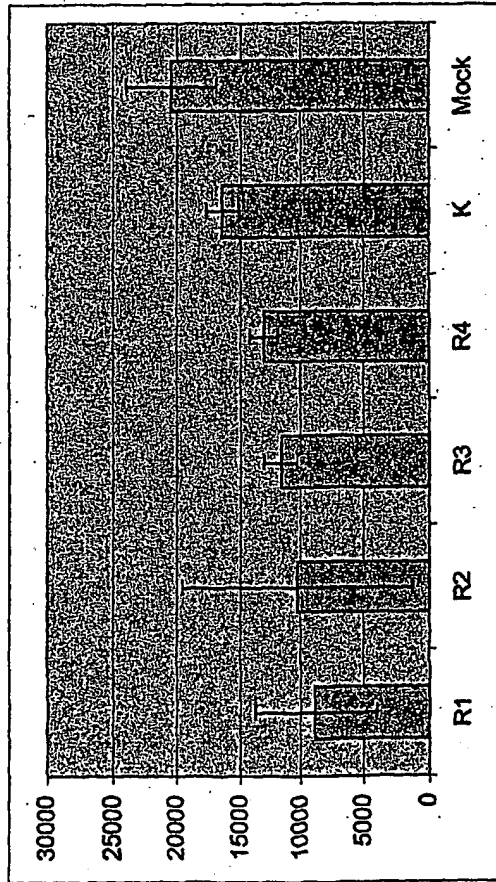


Fig. 25b

18/20

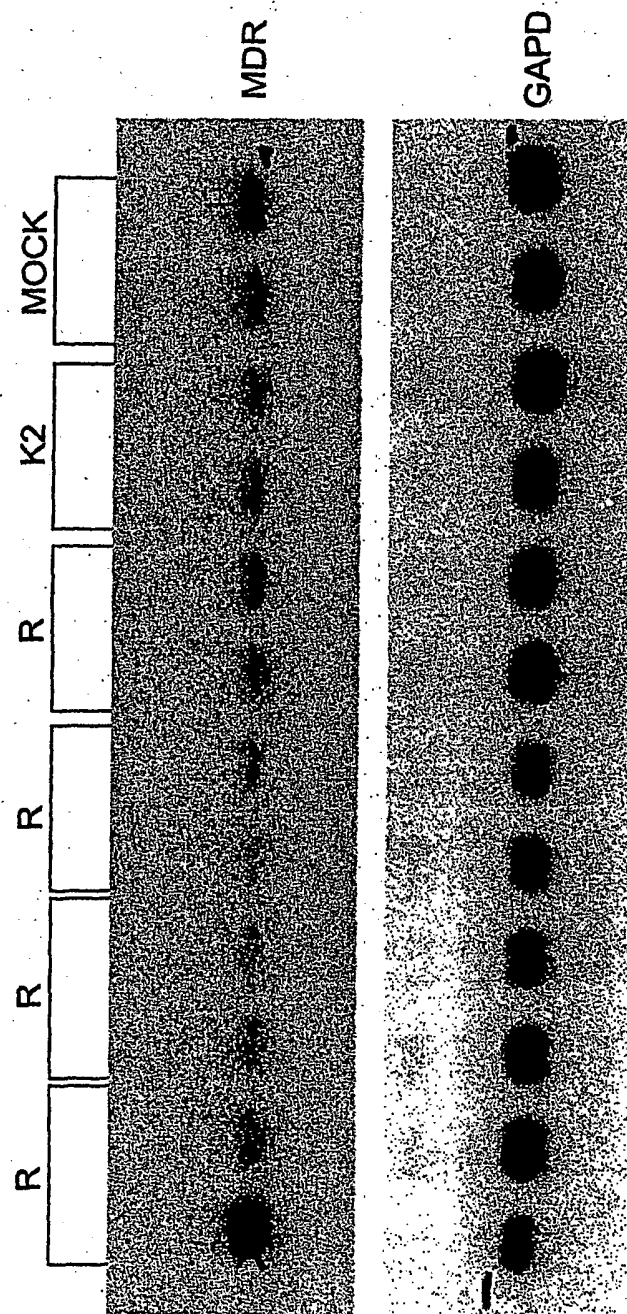


Fig. 26a

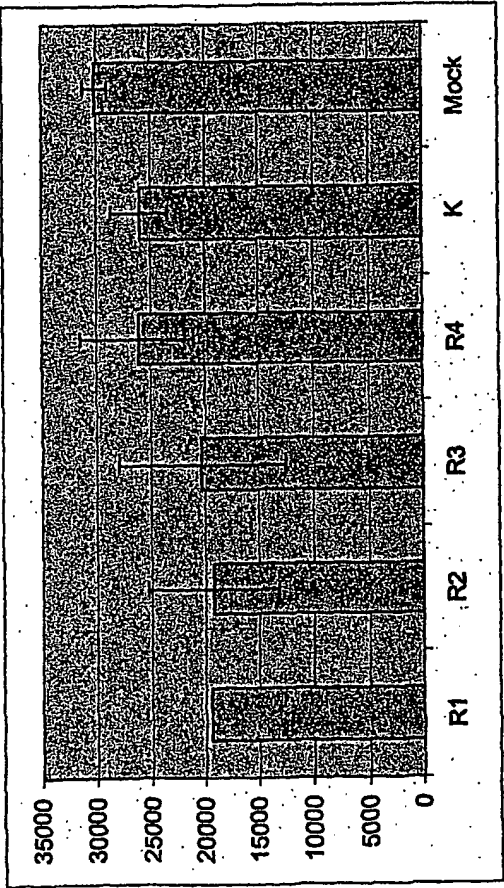


Fig. 26b

20/20

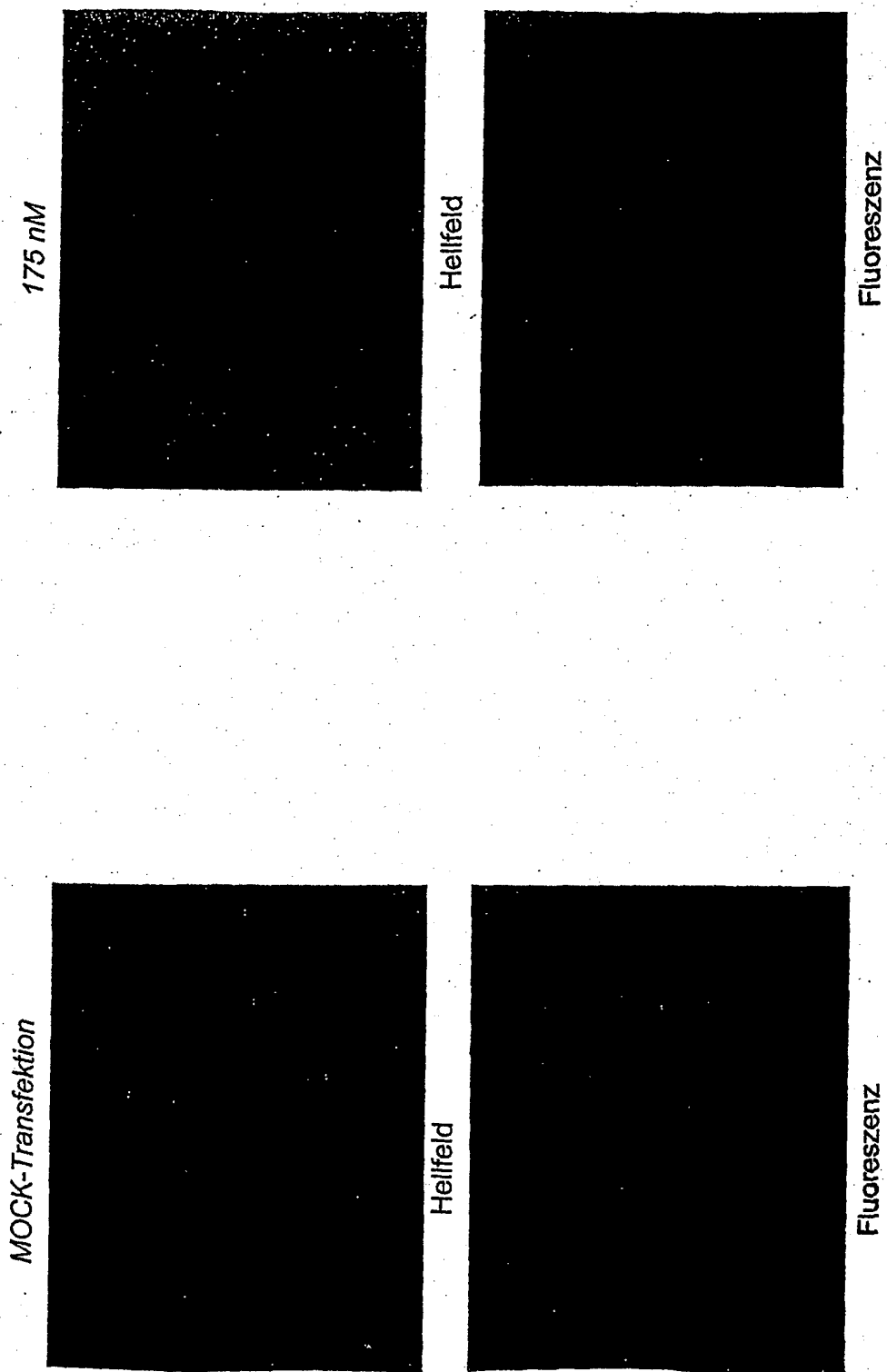


Fig. 27

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression
eines Zielgens

<130>

10 <140>

<141>

<160> 142

15 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2955

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> Eph A1

<310> NM00532

25

<300>

<302> ephrin A1

<310> NM00532

30 <400> 1

| | | | | | | |
|------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------|
| atggagcggc | gctggccccct | ggggctaggg | ctggtgctgc | tgctctggcg | cccgtgccc | 60 |
| ccggggggcg | gcgccaagga | agttactctg | atggacacaa | gcaaggcaca | gggagagctg | 120 |
| ggctggctgc | tggatcccc | aaaagatggg | tggagtgaac | agcaacagat | actgaatggg | 180 |
| acacccctct | acatgtacca | ggactgccca | atgcaaggac | gcagagacac | tgaccactgg | 240 |
| cttcgctcca | attggatcta | ccgcggggag | gaggtctccc | gcgtccacgt | ggagctgcag | 300 |
| ttcacccgtg | gggactgcaa | gagtttcctt | gggggagccg | ggcctctggg | ctgcaaggag | 360 |
| accttcaacc | ttctgtacat | ggagagtgc | caggatgtgg | gcattcagct | ccgacggccc | 420 |
| ttgttcacga | aggtaaccac | ggtggctgca | gaccagagct | tcaccattcg | agaccttgcg | 480 |
| tctggctccg | tgaagctgaa | tgtggagcgc | tgctctctgg | gccgcctgac | ccgcccgtgg | 540 |
| ctctacctcg | ctttccacaa | cccggtgccc | tgtgtggccc | tggtgtctgt | ccgggtcttc | 600 |
| taccagcgct | gtcctgagac | cctgaatggc | ttggcccaat | tcccagacac | tctgcctggc | 660 |
| ccgctgggtg | tggtggaagt | ggcgggcacc | tgcttgcccc | acgcgcgggc | cagccccagg | 720 |
| ccctcaggtg | caccccgcat | gcactgcagc | cctgatggcg | agtggctggg | gcctgtagga | 780 |
| cggtgccact | gtgagcctgg | ctatgaggaa | ggtggcagtg | gcgaagcatg | tgttgctgc | 840 |
| cctagcggct | cctaccggat | ggacatggac | acacccatt | gtctcacgtg | ccccagcag | 900 |
| agcactgctg | agtctgaggg | ggccaccatc | tgtacctgtg | agagcggcca | ttacagagct | 960 |
| cccggggagg | gccccagggt | ggcatgcaca | ggtccccctt | cggccccccg | aaacctgagc | 1020 |
| ttctctgcct | cagggaactca | gctctccctg | cgttgggaac | cccagcaga | tacgggggga | 1080 |
| cgccaggatg | tcagatacac | tgtgaggtgt | tcccagtgtc | agggcacagc | acaggacggg | 1140 |
| gggcccctgc | agccctgtgg | ggtgggcgtg | cacttctcgc | cgggggcccg | ggcgctcacc | 1200 |
| acacctgcag | tgcattgtcaa | tggccttgaa | ccttatgcca | actacacctt | taatgtggaa | 1260 |
| gccccaaatg | gagtgtcagg | gctgggcagc | tctggccatg | ccagcacctc | agtcagcatc | 1320 |
| agcatggggc | atgcagagtc | actgtcagcg | ctgtctctga | gactggtgaa | gaaagaaccg | 1380 |
| aggcaactag | agctgaacctg | ggcgggggtcc | cggccccgaa | gccctggggc | gaacctgacc | 1440 |
| tatgagctgc | acgtgctgaa | ccaggatgaa | gaacgggtacc | agatggttct | agaacccagg | 1500 |
| gtcttgctga | cagagctgca | gcctgacacc | acatacatcg | tcagagtccg | aatgctgacc | 1560 |
| ccactgggtc | ctggcccttt | ctccctgat | catgagtttc | ggaccagccc | accagtgtcc | 1620 |
| aggggcctga | ctggaggaga | gattgtagcc | gtcatctttg | ggctgctgct | tggtgcagcc | 1680 |
| ttgctgcttg | ggattctcgt | tttcgggtcc | aggagagccc | agcggcagag | gcagcagagg | 1740 |
| cacgtgaccg | ggccaccgat | gtggatcgag | aggacaagct | gtgctgaagc | cttatgtggg | 1800 |
| acctccaggc | atacaggagg | cctgcacagg | gagccttgga | ctttaccogg | aggctggtct | 1860 |
| aattttcctt | cccggggagct | tgatccagcg | tggctgatgg | tggacactgt | cataggagaa | 1920 |

5 ggagagtttg gggaagtgtg tgcagggacc ctcaggetcc ccagccagga ctgcaagact 1980
 gtggccatta agaccttaaa agacacatcc ccaggtggcc agtgggtggaa cttccttcga 2040
 gaggcaacta tcatggggcca gtttagccac ccgcatattc tgcactctga aggcgtcgtc 2100
 acaaagcgaa agccgatcat gatcatcaca gaatttatgg agaatgcagc cctggatgcc 2160
 10 ttcttgaggg agcgggagga ccagctggtc cctgggcagc tagtggccat gctgcagggc 2220
 atagcatctg gcatgaacta cctcagtaat cacaattatg tccaccggga cctggctgcc 2280
 agaaacatct tggatgaatca aaacctgtgc tgcaaggtgt ctgactttgg cctgactcgc 2340
 ctcttgatg actttgatgg cacatacga acccaggag gaaagatccc tatccgttgg 2400
 acagcccctg aagccattgc ccatcggatc ttcaccacag ccagcgatgt gtggagcttt 2460
 15 gggattgtga tgtgggaggt gctgagcttt ggggacaagc cttatgggga gatgagcaat 2520
 caggagggtta tgaagagcat tgaggatggg taccggttgc cccctcctgt ggactgccct 2580
 gccctctgt atgagctcat gaagaactgc tgggcatatg accgtgcccg ccggccacac 2640
 ttccagaagc tttaggcaca ctgcttgcca acccccactc cctgcggacc 2700
 attgccaact ttgacccag ggtgactctt cgctgcccga gctgagtggt ctcagatggg 2760
 20 atcccgtatc gaaccgtctc tgagtggctc gactccatac gcatgaaacg ctacatcctg 2820
 cacttccact cggctgggct ggacaccatg gagtgtgtgc tggagctgac cgctgaggac 2880
 ctgacgcaga tgggaatcac actgcccggg caccagaagc gcattctttg cagtattcag 2940
 ggattcaagg actga 2955

20 <210> 2
 <211> 3042
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> ephrin A2
 <310> XM002088

30 <400> 2
 gaagttgccc gcaggccggc gggcgggagc ggacaccgag gccggcgtgc aggcgtgccc 60
 gtgtgcccga gccgggctcg gggggatcgg accgagagcg agaagcgcgg catggagctc 120
 caggcagccc gcgcctgctt cgccctgctg tggggctgtg cgctggccgc ggccgcggcg 180
 35 gcgcagggca aggaagtggg actgctggac tttgctgcag ctggagggga gctcggctgg 240
 ctcacacacc cgtatggcaa aggggtgggac ctgatgcaga acatcatgaa tgacatgccg 300
 atctacatgt actccgtgtg caacgtgatg tctggcgacc aggacaactg gctccgcacc 360
 aactgggtgt accgaggaga ggctgagcgt atcttcattg agctcaagt t tactgtactg 420
 gactgcaaca gcttccctgg tggcgccagc tcttcaagg agactttcaa cctctactat 480
 40 gccgagtcgg acctggacta cggcaccaac ttccagaagc gcctgttcac caagattgac 540
 accattgccc ccgatgagat caccgtcagc agcgacttcg aggcacgcca cgtgaagctg 600
 aacgtggagg agcgtctcgt gggggcgcct acccgcaaag gcttctacct ggccttccag 660
 gatatacggg cctgtgtggc gctgctctcc gtccgtgtct actacaagaa gtgccccgag 720
 ctgctgcagg ccttgcccca cttccctgag accatcgccg gctctgatgc accttccctg 780
 45 gccactgtgg ccggcacctg tgtggaccat ccctgtgtgc caccgggggg tgaagagccc 840
 cgtatgcact gtgcagtggg tggcgagtgg ctgggtgccc ttgggcagtg cctgtgccag 900
 gcaggctacg agaaggtgga ggatgcctgc caggcctgct cgcctggatt ttttaagttt 960
 gaggcattcg agagcccctg cttggagtgc cctgagcaca cgctgccatc ccctgagggg 1020
 gccacctcct gcgagtgtga ggaaggcttc ttccgggcac ctgaggaccc agcgtcgatg 1080
 50 ccttgccacac gacccccctc cgccccacac tacctcacag ccgtgggcat gggtgccaag 1140
 gtggagctgc gctggacgcc ccctcaggac agcgggggccc gcgaggacat tgtctacagc 1200
 gtcacctgcg aacagtgtcg gcccgagtct ggggaatgcg ggccgtgtga ggccagtgtg 1260
 cgctactcgg agctcctcca cggactgacc cgcaccagtg tgacagttag cgacctggag 1320
 cccacatga actacacctt caccgtggag gcccgcaatg gcgtctcagg cctggtaacc 1380
 55 agccgcagct tccgtactgc cagtgtcagc atcaaccaga cagagcccc caaggtgagg 1440
 ctggaggggc gcagcaccac ctgccttagc gtctcctgga gcatcccccc gccgcagcag 1500
 agccgagtgt ggaagtacga ggtcacttac cgcaagaagg gagactccaa cagctacaat 1560
 gtgcgccgca ccgagggttt ctccgtgacc ctggacgacc tggccccaga caccacctac 1620
 ttggtccagg tgcaggcact gacgcaggag ggccaggggg ccggcagcaa ggtgcacgaa 1680
 60 ttccagacgc tgtccccgga gggatctggc aacttggcgg tgattggcgg cgtggctgtc 1740
 ggtgtggtcc tgcctctggg gctggcagga gttggcttct ttatccaccg caggaggaag 1800
 aaccagcgtg cccgccagtc cccggaggac gtttacttct ccaagtcaga acaactgaag 1860
 cccctgaaga catagctgga cccccacaca tatgaggacc ccaaccaggc tgtgttgaag 1920

ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980
 tttggggagg tgtacaaggg catgctgaag acatcctcgg ggaagaagga ggtgccgggtg 2040
 gccatcaaga cgctgaaagc cggctacaca gagaagcagc gaggaggactt cctcggcgag 2100
 gccggcatca tgggcccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgctcatctcc 2160
 5 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagttc 2220
 cttcggggaga aggatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tgggcatgct gcggggcacc 2280
 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgcccgc 2340
 aacatcctcg tcaacagcaa cctggtctgc aaggtgtctg actttggcct gtcccgcgtg 2400
 ctggaggagc accccgaggc cacctacacc accagtggcg gcaagatccc catccgctgg 2460
 10 accgccccgg aggcattttc ctaccggaag ttcacctctg ccagcgacgt gtggagcttt 2520
 ggcattgtca ttggggaggt gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580
 cacgaggtga tgaaagccat caatgatggc ttccggctcc ccacacccat ggactgcccc 2640
 tccgccatct accagctcat gatgcagtgc tggcagcagg agcgtgcccc cgcgcccaag 2700
 ttcgctgaca tcgtcagcat cctggacaag ctcatctgtg cccctgactc cctcaagacc 2760
 15 ctggctgact ttgacccccg cgtgtctatc cggctcccca gcacgagcgg ctccgagggg 2820
 gtgcccttcc gcacggtgtc cgagtggctg gagtccatca agatgcagca gtatacggag 2880
 cacttcattg cgcccggtca cactgccatc gagaagggtg tgcatgtgac caacgacgac 2940
 atcaagagga ttgggggtgc gctgcccggc caccagaagc gcatcgcta cagcctgctg 3000
 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042
 20
 <210> 3
 <211> 2953
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> ephrin A3
 <310> NM005233
 30
 <400> 3
 atggattgtc agctctccat cctcctcctt ctacagctgct ctgttctcga cagcttcggg 60
 gaactgattc cgcagccttc caatgaagtc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120
 gagctgggct ggatctctta tccatcacat ggggtgggaag agatcagtgg tgtggatgaa 180
 35 cattacacac ccatacaggac ttaccaggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaacaat 240
 tggctgagaa caaactgggt ccccaggaac tcagctcaga agatttatgt ggagctcaag 300
 ttactctac gagactgcaa tagcattcca ttggttttag gaacttgcaa ggagacattc 360
 aacctgtact actggagtc tgatgatgat catggggtga aatttcgaga gcatcagttt 420
 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttctact aaatggatct tggggaccgt 480
 40 attctgaagc tcaacactga gattagagaa gtaggtcctg tcaacaagaa gggattttat 540
 ttggcatttc aagatgttgg tgcttgtgtt gccttgggtg ctgtgagagt atacttcaaa 600
 aagtgcccat ttacagtga gaatctggct atgtttccag acacgggtacc catggactcc 660
 cagtccctgg tggaggttag aggtcttgt gtcaacaatt ctaaggagga agatccctca 720
 aggatgtact gcagtacaga aggcgaatgg cttgtaccca ttggcaagtg ttcctgcaat 780
 45 gctggctatg aagaaagagg ttttatgtgc caagcttgtc gaccaggttt ctacaaggca 840
 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtgc ccgcctcaca gttctactca ggaagatggt 900
 tcaatgaact gcaggtgtga gaataattac ttccgggcag acaaagaccc tccatccatg 960
 gcttgatccc gacctccatc ttcaccaaga aatgttatct ctaataaaa cgagacctca 1020
 gttatcctgg actggagttg gccctgggac acaggaggcc ggaagatgt taccttcaac 1080
 50 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtgtg agccatgcag cccaaatgtc 1140
 cgcttccctc ctgcacagtt tggactcacc aacaccacgg tgacagtgc agacctctg 1200
 gcacatacta actacacctt tgagattgat gccgttaatg ggggtgtcaga gctgagctcc 1260
 ccaccaagac agtttgctgc ggtcagcatc acaactaatc aggtgtctcc atcactgtc 1320
 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgtcctg gcaagaacct 1380
 55 gaacatccta atgggatcat attggactac gaggtcaaact actatgaaaa gcaggaaaca 1440
 gaaacaagtt ataccattct gagggcaaga ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500
 cctgacacta tatacgtatt ccaaaccgga gcccgaaacag ccgctggata tgggacgaac 1560
 agccgcaagt ttgagtttga aactagtcca gactctttct ccatctctgg tgaaagtagc 1620
 caagtgggtc ttatcgccat ttcagcggca gttagcaatta ttctcctcac tgttgtcatc 1680
 60 tatgttttga ttgggaggtt ctgtggctat aagtcaaaac atggggcaga tgaaaaaaga 1740
 cttcattttg gcaatgggca tttaaaactt ccaggtctca ggacttatgt tgaccacat 1800
 acatatgaag accctaccca agctgttcat gaggtttcca aggaattgga tgccaccaac 1860

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

atatccattg ataaagtgtg tggagcaggt gaatttggag aggtgtgcag tggctcgctta 1920
aaacttcctt caaaaaaaga gatttcagtg gccattaaaa ccctgaaagt tggctacaca 1980
gaaaagcaga ggagagactt cctgggagaa gcaagcatta tgggacagtt tgaccacccc 2040
aatatcattc gactggaagg agttgttacc aaaagtaagc cagttatgat tgtcacagaa 2100
tacatggaga atgggttcctt ggatagtttc ctacgtaaac acgatgcca gtttactgtc 2160
attcagctag tggggatgct tcgagggata gcatctggca tgaagtacct gtcagacatg 2220
ggctatgttc accgagacct cgctgctcgg aacatcttga tcaacagtaa cttgggtgtg 2280
aaggtttctg atttcggact ttcgcgtgtc ctggaggatg acccagaagc tgcttatata 2340
acaagaggag ggaagatccc aatcaggttg acatcaccag aagctatagc ctaccgcaag 2400
ttcacgtcag ccagcgatgt atggagttat gggattgttc tctgggaggt gatgtcttat 2460
ggagagagac cactactggga gatgtccaat caggatgtaa ttaaagctgt agatgagggc 2520
tatcgactgc cccccccat ggactgcca gctgccttgt atcagctgat gctggactgc 2580
tggcagaaag acaggaacaa cagacccaag tttgagcaga ttgttagtat tctggacaag 2640
cttatccgga atcccggcag cctgaagatc atcaccagtg cagccgcaag gccatcaaac 2700
cttcttcttg accaaagcaa tgtggatatc atcttcacgg gcgtggagta cagttcttgt 2760
aatggtgtcc ggacagcaca ctgcaaggaa atcttcacgg gcgtggagta cagttcttgt 2820
gacacaatag ccaagatttc cacagatgac atgaaaaagg ttggtgtcac cgtgggtggg 2880
ccacagaaga agatcatcag tagcattaaa gctctagaaa cgcaatcaaa gaatggccca 2940
gttcccgtgt aaa 2953

<210> 4
<211> 2784
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin A4
<310> XM002578

<400> 4

atggatgaaa aaaatacacc aatccgaacc taccaagtgt gcaatgtgat ggaaccacgc 60
cagaataact ggctacgaac tgattggatc acccgagaag gggctcagag ggtgtatatt 120
gagattaaat tcaccttgag ggactgcaat agtcttcagg gcgtcatggg gacttgcaag 180
gagacgttta acctgtacta ctatgaatca gacaacgaca aagagcgttt catcagagag 240
aaccagtttg tcaaaattga caccattgct gctgatgaga gcttcacca agtggacatt 300
ggtgacagaa tcatgaagct gaacaccgag atccgggatg tagggccatt aagcaaaaag 360
gggttttacc tggcttttca ggatgtgggg gcctgcatcg coctgggtatc agtccgtgtg 420
ttctataaaa agtgtccact cacagtccgc aatctggccc agtttctga caccatcaca 480
ggggctgata cgtcttccct ggtggaagtt cgaggctcct gtgtcaacaa ctcaagaag 540
aaagatgtgc caaaaatgta ctgtggggca gatggtgaat ggctggtacc cattggcaac 600
tgccatgca acgctgggca tgaggagcgg agcggagaat gccaagcttg caaaattgga 660
tattacaagg ctctctccac ggatgccacc tgtgccaaat gccaccacca cagctactct 720
gtctgggaag gagecacctc gtgcacctgt gaccgaggt ttttcagagc tgacaacgat 780
gctgcctcta tgccctgcac ccgtccacca tctgtccccc tgaacttgat ttcaaatgtc 840
aacgagacat ctgtgaactt ggaatggagt agccctcaga atacaggtgg ccgccaggac 900
atttcctata atgtggtatg caagaaatgt ggagctggtg accccagcaa gtgccgaccc 960
tgtggaagtg gggctccacta cccccacag cagaatggct tgaagaccac caaagtctcc 1020
atcactgacc tctagctca taccattac acccttgaaa tctgggctgt gaattggagt 1080
tccaaatata accctaacc agaccaatca gtttctgtca ctgtgaccac caaccaagca 1140
gcaccatcat ccattgcttt ggtccaggct aaagaagtca caagatacag tgtggcactg 1200
gcttggcttg aaccagatcg gcccaatggg gtaatcttgg aatatgaagt caagtattat 1260
gagaaggatc agaattgagc aagctatcgt atagttcgga cagctgccag gaacacagat 1320
atcaaaggcc tgaaccctct cacttctat gttttccacg tgcgagccag gacagcagct 1380
ggctatggag acttcagtga gcccttggag gttacaacca acacagtgc ttcccgatc 1440
attggagatg gggctaactc cacagtcctt ctggtctctg tctcgggcag tgtggtgctg 1500
gtggtaatte tcattgcagc ttttgtcatc agccggagac ggagtaaata cagtaaagcc 1560
aaacaagaag cggatgaaga gaaacatttg aatcaagggt taagaacata tgtggacccc 1620
tttacgtacg aagatcccaa ccaagcagtg cgagagtttg ccaaaagaaat tgacgcatcc 1680
tgcattaaga ttgaaaaagt tataggagtt gttgaatttg gtgaggtatg cagtgggcgt 1740
ctcaaagtgc ctggcaagag agagatctgt gtggctatca agactctgaa agctggttat 1800
acagacaaac agaggagaga cttctgagtg gaggccagca tcatgggaca gtttgaccat 1860

ccgaacatca ttcacttggga aggcgtggtc actaaatgta aaccagtaat gatcataaca 1920
 gagtacatgg agaattggctc cttggatgca ttcctcagga aaaatgatgg cagatttaca 1980
 gtcattcagc tgggtgggcat gcttcgtggc attgggtctg ggatgaagta tttatctgat 2040
 atgagctatg tgcattcgtga tctggccgca cggaaacatcc tggatgaacag caacttgggc 2100
 5 tgcaaatgtg ctgatttttg catgtcccga gtgcttgagg atgatccgga agcagcttac 2160
 accaccaggg gtggcaagat tcctatocgg tggactgccc cagaagcaat tgcctatcgt 2220
 aaattcacat cagcaagtga tgtatggagc tatggaatcg ttatgtggga agtgaatgctg 2280
 tacggggaga ggccctattg ggatatgtcc aatcaagatg tgattaaagc cattgaggaa 2340
 ggctatcggg taccctctcc aatggactgc cccattgccc tccaccagct gatgctagac 2400
 10 tgctggcaga aggagaggag cgacaggcct aaatttgggc agattgtcaa catgttggac 2460
 aaactcatcc gcaaccccaa cagcttgaag aggacaggga cggagagctc cagacctaac 2520
 actgccttgt tggatccaag ctccctgaa ttctctgctg tggatcagc gggcgattgg 2580
 ctccaggcca ttaaaatgga ccggtataag gataacttca cagctgctgg ttataccaca 2640
 ctagaggctg tggatgcacgt gaaccaggag gacctggcaa gaattggatg cagagcctc 2700
 15 acgcaccaga ataagatttt gagcagtgtc caggcaatgc gaacccaaat gcagcagatg 2760
 cacggcagaa tggttcccgt ctga 2784

<210> 5
 20 <211> 2997
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> ephrin A7
 <310> XM004485

<400> 5
 30 atgggtttttc aaactcggta cccttcatgg attattttat gctacatctg gctgctccgc 60
 tttgcacaca caggggaggc gcaggctgag aagggaagta tactgctgga ttctaaagca 120
 caacaaacag agttggagtg gatttccctc ccacccaatg ggtgggaaga aattagtggg 180
 ttggatgaga actatacccc gatagcaaca taccagggtg gccaaagtcat ggagcccaac 240
 caaaacaact ggctgaggac taactggatt tccaaaggca atgcacaaag gatttttgta 300
 gaattgaaat tcacccctgag ggattgtaac agtcttctctg gagtactggg aacttgcaag 360
 35 gaaacattta atttgtacta ttatgaaaca gactatgaca ctggcaggaa tataagagaa 420
 aacctctatg taaaaataga caccattgct gcagatgaaa gttttaccca aggtgacctt 480
 ggtgaaagaa agatgaagct taacactgag gtgagagaga ttggaccttt gtccaaaagc 540
 ggattctatc ttgcctttca ggatgtaggg gcttgcatac ctttgggtttc tgtcaaagtg 600
 tactacaaga agtgctgggc cattattgag aacttagcta tctttccaga tacagtgact 660
 40 gggttcagaat tttcctcttt agtcgagggt cgaggagacat gtgtcagcag tgcagaggaa 720
 gaagcggaaa acgccccag gatgcaactgc agtgcaagaag gagaatgggt agtgccatt 780
 ggaaaatgta tctgcaaagc aggtaccag caaaaaggag acacttgtag accctgtggc 840
 cgtgggttct atcaagtcttc ctctcaagat cttcagtgtc ctcgttgtcc aactcacagt 900
 ttttctgata aagaaggctc ctccagatgt gaattgtgaag atgggtatta cagggctcca 960
 45 tctgaccacac catagcttgc atgcacaagg cctccatctg caccacagaa cctcattttc 1020
 aacatcaacc aaaccacagt aagtttggaa tggagtccct ctgcagacaa tgggggaaga 1080
 aacgatgtga cctacagaat attgtgtaag cgggtcagtt gggagcaggg cgaatgtggt 1140
 ccctgtggga gtaacattgg atacatgccc cagcagactg gattagagga taactatgct 1200
 actgtcatgg acctgctagc ccacgctaata tctacttttg aagttgaagc tgtaaatgga 1260
 50 gtttctgact taagccgac ccagaggctc tttgctgctg tcagatcac cactggtcaa 1320
 gcagctccct cgcaagttag tggagtaatg aaggagagag tactgcagcg gagggtcgag 1380
 ctttctctggc aggaaccaga gcatcccaat ggagtcata cagaatatga aatcaagtat 1440
 tacgagaag atcaaaagga acggacctac tcaacagtaa aaaccaagtc tacttcagcc 1500
 tccattaata atctgaaacc aggaacagtg tatgttttcc agattcgggc ttttactgct 1560
 55 gctgggttatg gaaattacag tcccagactt gatgttgcta cactagagga agctacagg 1620
 aaaatgtttg aagctacagc tgtctccagt gaacagaatc ctgttattat cattgtgtg 1680
 gttgctgtag ctgggacctt cattttgggt ttcattggtc ttggcttcat cattgggaga 1740
 aggcactgtg gttatagcaa agctgaccaa gaaggcgatg aagagcttta ctttcatttt 1800
 aaatttccag gcacaaaaac ctacattgac cctgaaacct atgaggaccc aaatagagct 1860
 60 gtccatcaat tccccaagga gtagatgcc tctgtatta aaattgagcg tgtgattgg 1920
 gcaggagaat tccgtgaagt ctgcagtggc cgtttgaaac ttccagggaa aagagatgtt 1980
 gcagtagcca taaaaacctt gaaagtgggt tacacagaaa aacaaaggag agactttttg 2040

5 tgtgaagcaa gcatcatggg gcagtttgac caccctaatg ttgtccattt ggaaggggtt 2100
 gttacaagag ggaaaccagt catgatagta atagagttca tggaaaatgg agccctagat 2160
 gcattttctca ggaaacatga tgggcaattt acagtcattc agttagtagg aatgctgaga 2220
 ggaatttctg ctggaatgag atattttggct gatattggat atgttcacag ggaccttgca 2280
 gctcgaata ttcttgtcaa cagcaatctc gtttgtaaag tgtcagattt tggcctgtcc 2340
 cgagttatag aggatgatcc agaagctgtc tatacaacta ctggtggaaa aattccagta 2400
 aggtggacag caccgaagc catccagtag cggaattca catcagccag tgatgtatgg 2460
 agctatggaa tagtcatgtg ggaagttagt tcttatggag aaagacctta ttgggacatg 2520
 tcaaatcaag atgttataaa agcaatagaa gaaggttatc gtttaccagc acctatggac 2580
 10 tgcccagctg gccttcacca gctaattgtt gatgtgtggc aaaaggagcg tgctgaaagg 2640
 ccaaaatttg aacagatagt tgggaattcta gacaaaatga ttcgaaacct aatagtctg 2700
 aaaactcccc tgggaacttg tagtaggcca ataagccctc ttctggatca aaacactcct 2760
 gatttcacta ctttttgttc agttggagaa ttggtacaag ctattaagat ggaaagatat 2820
 aaagataatt tcacggcagc tggctacaat tccttgaat cagtagccag gatgactatt 2880
 15 gaggatgtga tgagtttagg gatcacactg gttggtcatc aaaagaaaat catgagcagc 2940
 attcagacta tgagagcaca aatgctacat ttacatggaa ctggcattca agtgatga 2997

<210> 6
 20 <211> 3217
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> ephrin A8
 <310> XM001921

<400> 6
 30 ncbsncvwrh mdnctdrtnng nmstrectrst tanmymmsar chbmdrtnnr tdstrectrgn 60
 mstmmtanmy rmtsndhstr ycbardasna stagnbankg rahcsmdatv washtmantt 120
 hdbrandnkb arggnbankh msanshahar tntanmycsm bmrnarnvnd tnhsansha 180
 hamrnaaccs snmvrsnmga tggcccccg cggggcgccg ctgccccctg cgctctgggt 240
 cgtcacggcc ggcgcggcg cggccacctg cgtgtccgag gcgcgcggcg aagtgaattt 300
 gctggacacg tcgaccatcc acggggactg gggctggctc acgtatccgg ctcatgggtg 360
 35 ggactccatc aacgaggtgg acgagtcctt ccagcccatc cacacgtacc aggtttgcaa 420
 cgtcatgagc cccaaccaga acaactggct gcgcacgagc tgggtcccc gagacggcg 480
 ccggcgcgct tatgtcgaga tcaagtttac cctgcgcgac tgcaacagca tgcctgggtg 540
 gctgggcacc tgcaaggaga ccttcaacct ctactacctg gactcggacc gcgacctggg 600
 ggccagcaca caagaaagcc agttcctcaa aatcgacacc attgcggcgg acgagagctt 660
 40 cacaggtgcc gacctgggtg tgcggcgctc caagctcaac acggaggtgc gcagtgtggg 720
 tccccacagc aagcgcggtt tctacctggc cttccaggac ataggtgcct gcctggccat 780
 cctctctctc cgcactactc ataagaagtg cctgcccagc gtgcgcgaatc tggctgcctt 840
 ctcggaggca gtgacggggg ccgactcgtc ctactgggtg gaggtgaggg gccagtgcgt 900
 gcggcactca gaggagcggg acacaccaa gatgtactgc agcgcgagg gcgagtggtt 960
 45 cgtgcccacg ggcaaatgcg tgtgcagtgc cggctacgag gagcgcgagg atgcctgtgt 1020
 ggcctgtgag ctgggcttct acaagtcagc ccctggggac cagctgtgtg cccgctgccc 1080
 tccccacagc cactccgcag ctccagccgc ccaagcctgc cactgtgacc tcagctacta 1140
 ccgtgcagcc ctggaccgc cgtcctcagc ctgcacccgg ccaccctcgg caccagtga 1200
 50 cctgatctcc agtgatgaatg ggacatcagt gactctggag tgggccccct cctggacc 1260
 aggtggccgc agtgacatca cctacaatgc cgtgtgccc cgctgcccc gggcactgag 1320
 ccgctgcgag gcattgtggga gcggcacccg ctttgtgcc cagcagacaa gcctgggtga 1380
 ggccagcctg ttggtggcca acctgctggc ccacatgaac tactccttct ggatcgaggc 1440
 cgtcaatggc ctgtccgacc tgagccccga gccccgcgg gccgctgtgg tcaacatcac 1500
 55 cacgaaccag gcagccccgt cccaggtggt ggtgatccgt caagagcggg cggggcagc 1560
 cagcgtctcg ctgctgtggc aggagccga gcagccgaac ggcacatcc tggagtatga 1620
 gatcaagtag tacgagaagg acaaggagat gcagagctac tccacctca aggcctgcac 1680
 caccagagcc accgtctcgg gcctcaagcc gggcacccgc tacgtgttcc aggtccgagc 1740
 ccgcacctca gcagctgtg gccgcttcag caggccatg gaggtggaga ccgggaaacc 1800
 60 ccggccccgc tatgacacca ggaccattgt ctggatctgc ctgacgctca tcacgggctt 1860
 ggtggtgctt ctgctcctgc tcatctgcaa gaagggcac tgtggctaca gcaaggcctt 1920
 ccaggactcg gacgaggaga agatgcacta tcagaatgga caggcaccct cactgtctt 1980
 cctgcctctg catcaccccc cgggaaagct cccagagccc cagttctatg cggaacccca 2040

5 cacttacgag gagccaggcc gggcgggccg cagtttcact cgggagatcg aggcctctag 2100
 gatccacatc gagaaaatca tcggctctgg agactccggg gaagtctgct acgggaggct 2160
 gggggtgcca gggcagcggg atgtgcccgt ggccatcaag gccctcaaag ccggctacac 2220
 ggagagacag aggcgggact tcctgagcga ggcgtccatc atggggcaat tcgaccatcc 2280
 caacatcatc cgcctcgagg gtgtcgtcac ccgtggccgc ctggcaatga ttgtgactga 2340
 gtacatggag aacggctctc tggacacctt cctgaggacc cagcaggggc agttcaccat 2400
 catgcagctg gtgggcatgc tgagaggagt ggggtgccgg atgcgctacc tctcagacct 2460
 gggctatgtc caccgagacc tggccgcccg caacgtcctg gttgacagca acctgggtctg 2520
 caaggtgtct gacttcgggc tctcacgggt gctggaggac gaccgggatg ctgcctacac 2580
 10 caccacgggc ggggaagatcc ccatccgctg gacggcccca gaggccatcg ccttcgcgac 2640
 cttctcctcg gccagcgacg tgtggagctt cggcgtgggtc atgtgggagg tgctggccta 2700
 tggggagcgg ccttactgga acatgaccaa ccgggatgtc atcagctctg tggaggaggg 2760
 gtaccgcctg ccgcaccca tgggctgccc ccacgcctg caccagctca tgctcgactg 2820
 ttggcacaag gaccgggccc agcggcctcg cttctcccag attgtcagtg tcctcgatgc 2880
 15 gctcatccgc agccctgaga gtctcagggc caccgccaca gtcagcaggt gccaccccc 2940
 tgccttcgtc cggagctgct ttgacctccg agggggcagc ggtggcgggtg ggggcctcac 3000
 cgtgggggac tggctggact ccatccgcac gggccgggtac cgagaccact tcgctgcggg 3060
 cggatactcc tctctgggca tgggtctacg catgaacgcc caggacgtgc gcgccctggg 3120
 catcacctc atgggccacc agaagaagat cctgggcagc attcagacca tgcggggcca 3180
 20 gctgaccagc acccaggggc ccgcgcggca cctctga 3217

<210> 7

<211> 1497

25 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<308> U83508

30

<300>

<302> angiopoietin 2

<310> U83508

35 <400> 7

atgacagttt tcctttcctt tgctttcctc gctgccattc tgactcacat aggggtgcagc 60
 aatcagcggc gaagtccaga aaacagtggg agaagatata accggattca acatgggcaa 120
 tgtgcctaca ctttcattct tcagaacac gctggcaact gtcgtgagag tacgacagac 180
 40 cagtacaaca caaacgctct ccagagagat gctccacacg tggaaccgga tttctcttcc 240
 cagaaacttc aacatctgga acatgtgatg gaaaattata ctcagtggct gcaaaaaactt 300
 gagaattaca ttgtggaaaa catgaagtcg gagatggccc agatacagca gaatgcagtt 360
 cagaaccaca cggctaccat gctggagata ggaaccagcc tcctctctca gactgcagag 420
 cagaccagaa agctgacaga tgttgagacc cagggtactaa atcaaaactc tcgacttgag 480
 atacagctgc tggagaattc attatccacc tacaagctag agaagcaact tcttcaacag 540
 45 acaaatgaaa tcttgaagat ccatgaaaaa aacagtttat tagaacataa aatcttagaa 600
 atggaaggaa aacacaagga agagttggac accttaaagg aagagaaaga gaaccttcaa 660
 ggcttggtta ctgctcaaac atatataatc caggagctgg aaaagcaatt aaacagagct 720
 accaccaaca acagtgtcct tcagaagcag caactggagc tgatggacac agtccacaac 780
 cttgtcaatc tttgcactaa agaagggtgt ttactaaagg gaggaaaaag agaggaagag 840
 50 aaaccattta gagactgtgc agatgtatat caagctgggt ttaataaaaag tgggaatctac 900
 actattttata ttaataatat gccagaaccc aaaaagggtg tttgcaatat ggatgtcaat 960
 gggggagggt ggactgtaat acaacatcgt gaagatggaa gtctagattt ccaaagaggc 1020
 tgggaaggaa ataaaaatggg ttttggaatc ccctccgggt aatattggct ggggaatgag 1080
 tttatttttg ccattaccag tcagaggcag tacatgctaa gaattgagtt aatggactgg 1140
 55 gaagggaacc caggcctattc acagtatgac gattccaca taggaaatga aaagcaaac 1200
 tataggttgt atttaaaagg tcacactggg acagcaggaa aacagagcag cctgatctta 1260
 cacggtgctg atttcagcac taaagatgct gataatgaca actgtatgtg caaatgtgcc 1320
 ctcagtgtta caggaggatg gtgggttgat gcttgtggcc cctccaatct aaatggaatg 1380
 ttctatactg cgggacaaaa ccatggaaaa ctgaatggga taaagtggca ctacttcaaa 1440
 60 gggcccagtt actccttacg ttccacaact atgatgattc gacctttaga tttttga 1497

<210> 8
<211> 3417
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5
<300>
<310> XM001924

10
<300>
<302> Tiel

<400> 8
atggtctggc ggggtgcccc tttcttgtct cccatcctct tcttggcttc tcatgtgggc 60
gcggcggtgg acctgacgct gctggccaac ctgcggtca cggaccccc gcgcttcttc 120
15 ctgacttgctg tgtctgggga ggccggggcg gggaggggct cggacgcctg gggcccgccc 180
ctgctgctgg agaaggacga ccgtatcgct cgcaccccg cggggccacc cctgcgcctg 240
gcgcgcaacg gttcgacca ggtcacgctt cgcggcttct ccaagccctc ggacctcgtg 300
ggcgtcttct cctgcgtggg cgggtgctgg cgcggcgca cgcgcgtcat ctacgtgcac 360
20 aacagccctg gagccacct gcttccagac aaggtcacac aactgtgaa caaaggtgac 420
accgctgtac tttctgcacg tgtgcacaag gagaagcaga cagacgtgat ctggaagagc 480
aacggatcct acttctacac cctggactgg catgaagccc aggatgggag gttcctgctg 540
cagctcccaa atgtgcagcc accatcgagc ggcacttaca gtgccactta cctggaagcc 600
agccccctgg gcagcgctt ctttcggctc atcgtgcggg gttgtggggc tggcgctgg 660
25 gggccaggct gtaccaagga gtgcccaggt tgctacatg gaggtgtctg ccacgacctg 720
gacggcgaaat gtgtatgccc cctggcttc actggcacc gctgtgaaca ggctgcaga 780
gagggccggt ttgggcagag ctgcccagg cagtgcacc gcatatcagg ctgcccgggc 840
ctcaccttct gcctcccaga cccctatggc tgctcttgct gatctggctg gagaggaagc 900
cagtgcgaag aagcttgtgc cctggctcat tttgggctg attgccgact ccagtgcag 960
30 tgtcagaatg gtggcacttg tgaccggttc agtggttctg tctgcccctc tgggtggcat 1020
ggagtgcact gtgagaagtc agaccggatc cccagatcc tcaacatggc ctcagaactg 1080
gagttcaact tagagacgat gcccggatc aactgtgcag ctgcaggga ccccttcccc 1140
gtgcggggca gcatagagct acgcaagcca gacggcactg tgctcctgtc caccaaggcc 1200
attgtggagc cagagaagac cacagctgag ttcgaggtgc cccgcttggg tcttgcggag 1260
agtgggttct gggagtgcgg tgtgtccaca tctggcgggc aagacagccg gcgcttcaag 1320
35 gtcaatgtga aagtgccccc cgtgcccctg gctgcacctc ggctcctgac caagcagagc 1380
cgccagcttg tggctctccc gctggctctg ttctctgggg atggacccat ctccactgtc 1440
cgccgtcact accggcccca ggacagtacc atggactggt cgaccattgt ggtggacccc 1500
agtgagaacg tgacgttaat gaacctgagg ccaaagacag gatacagtgt tctgtgtgac 1560
40 ctgagccggc caggggaagg agggaggggg gcctgggggc ctcaccacct catgaccaca 1620
gactgtcctg agcctttgtt gcagccgtgg ttggagggct ggcattgtgga aggcactgac 1680
cggctgcgag tgagctggtc cttgcccttg gtgcccgggc cactggtggg cgacggttct 1740
ctgctgcgcc tgtgggacgg gacacggggg caggagcggc gggagaacgt ctcatcccc 1800
cagggccgca ctgccctcct gacgggactc acccttgga cccactacca gctggatgtg 1860
cagctctacc actgcacct cctgggcccc gcctcgcccc ctgcacacgt gcttctgccc 1920
45 cccagtgggc ctccagcccc cagacacctc cagccccagg cctctcaga ctccgagatc 1980
cagctgacat ggaagcaccg ggaggctctg cctgggcca tatccaagta cgttgtggag 2040
gtgcaggtgg ctgggggtgc agggagacca ctgtggatag acgtggacag gcctgaggag 2100
acaagacca tcatcgtgg cctcaacgcc agcacgcgct acctcttccg catgcgggac 2160
50 agcattcagg ggctcgggga ctggagcaac acagtagaag agtccacctc gggcaacggg 2220
ctgcaggctg agggcccgat ccaagagagc cgggcagctg aagagggcct ggatcagcag 2280
ctgatcctgg cgggtggtggg ctccgtgtct gccacctgcc tcaccatcct ggctgcctt 2340
ttaaccctgg tgtgcatccg cagaagctgc ctgcatcgga gacgcacctt cacctaccag 2400
tcaggctcgg gcgaggagac catcctgcag ttcatctcag ggacctgac acttaccogg 2460
55 cggccaaaac tgcagcccga gcccctgagc taccagtgac tagagtggga ggacatcacc 2520
tttgaggacc tcatcgggga ggggaacttc ggccaggta tccggggccat gatcaagaag 2580
gacgggctga agatgaacgc agccatcaaa atgctgaaag agtatgcctc tgaaaatgac 2640
catcgtgact ttgcgggaga actggaagtt cgttgcaaat tggggcatca ccccaacatc 2700
atcaacctcc tgggggctg taagaaccga ggttacttgt atatcgctat tgaatatgcc 2760
60 ccctacggga acctgctaga ttttctgcgg aaaagccggg tcctagagac tgaccagct 2820
tttgctcgag agcatgggac agcctctacc cttagctccc ggcagctgct gcgtttcgcc 2880
agtgatgcgg ccaatggcat gcagtacctg agtgagaagc agttcatcca caggacctg 2940
gctgcccgga atgtgctggt cggagagaac ctggcctcca agattgcaga cttcggcctt 3000

5 tctcggggag aggaggttta tgtgaagaag acgatggggc gtctccctgt gcgctggatg 3060
 gccattgagt ccctgaacta cagtgtctat accaccaaga gtgatgtctg gtcctttgga 3120
 gtccttctttt gggagatagt gagccttgga ggtacaccct actgtggcat gacctgtgcc 3180
 gagctctatg aaaagctgcc ccagggctac cgcattggagc agcctcgaaa ctgtgacgat 3240
 gaagtgtacg agctgatgcg tcagtgtctg cgggaccgtc cctatgagcg accccctttt 3300
 gccagattg cgctacagct aggcgcgatg ctggaagcca ggaaggccta tgtgaacatg 3360
 tcgctgtttg agaacttcac ttacgcgggc attgatgcca cagctgagga ggcttga 3417

10 <210> 9
 <211> 3375
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> TEK
 <310> L06139

20 <400> 9
 atggactctt tagccagctt agttctctgt ggagtcagct tgctcccttc tggaaactgtg 60
 gaaggtgccca tggacttgat cttgatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120
 tctctcacct gcattgcctc tgggtggcgc ccccatgagc ccattcaccat aggaagggac 180
 tttgaagcct taatgaacca gcaccaggat ccgctggaag ttactcaaga tgtgaccaga 240
 gaatgggcta aaaaagtgtt ttggaagaga gaaaaggcta gtaagatcaa tgggtgcttat 300
 25 ttctgtgaag ggcgagttcg aggagaggca atcaggatac gaaccatgaa gatgcgtcaa 360
 caagcttcct tcctaccagc tactttaact atgactgtgg acaagggaga taacgtgaac 420
 atatctttca aaaaggtatt gattaaagaa gaagatgcag tgatttaca aaatggttcc 480
 ttcatccatt cagtgcctcg gcatgaagta cctgatattc tagaagtaca cctgcctcat 540
 gctcagcccc aggatgctgg agtgactcgc gccaggata taggaggaaa cctcttcacc 600
 30 tcggccttca ccaggctgat agtccggaga tgtgaagccc agaagtgggg acctgaatgc 660
 aaccatctct gtactgcttg tatgaacaat ggtgtctgcc atgaagatac tggagaatgc 720
 atttgccctc ctgggtttat gggaaggacg tgtgagaagg cttgtgaact gcacacgttt 780
 ggcagaactt gtaagaaag gtgcagtggg caagagggat gcaagtctta tgtgtctgtg 840
 ctccctgacc cctatgggtg ttctgtgcc acaggctgga agggctctga gtgcaatgaa 900
 35 gcatgccacc ctgggtttta cgggccagat tgtaagctta ggtgcagctg caacaatggg 960
 gagatgtgtg atcgcttcca aggatgtctc tgctctccag gatggcaggg gctccagtg 1020
 gagagagaag gcataccgag gatgacccca aagatagtgg atttgccaga tcatatagaa 1080
 gtaaacagtg gtaaatttaa tcccatttgc aaagcttctg gctggccgct acctactaa 1140
 gaagaaatga cctgtgtgaa gccggatggg acagtgctcc atccaaaaga ctttaaccat 1200
 40 acggatcatt tctcagtagc catattcacc atccaccgga tccctcccc tgactcagga 1260
 gtttgggtct gcagtgtgaa cacagtggct gggatgggtg aaaagccctt caacatttct 1320
 gttaaagtct ttccaaagcc cctgaatgcc ccaaactgta ttgacactgg acataacttt 1380
 gctgtcatca acatcagctc tgagccttac tttggggatg gaccaatcaa atccaagaag 1440
 cttctataca aaccggttaa tcactatgag gcttggcaac atattcaagt gacaaatgag 1500
 45 attgttacac tcaactattt ggaacctcgg acagaatatg aactctgtgt gcaactgggtc 1560
 cgtcgtggag aggggtggga agggcatcct ggacctgtga gacgcttcac aacagcttct 1620
 atcggaactc ctctccaag aggtctaat ctctgccta aaagtccagc cactctaaat 1680
 ttgacctggc aaccaatatt tccaagctcg gaagatgact tttatgttga agtggagaga 1740
 aggtctgtgc aaaaaagtga tcagcagaat attaaagttc caggcaactt gacttcgggt 1800
 50 ctacttaaca acttacatcc caggagagcag tacgtgggtc gagctagagt caacaccaag 1860
 gccagggggg aatggagtga agatctcact gcttggaccc ttagtgacat tcttctctct 1920
 caaccagaaa acatcaagat ttccaacatt acacactcct cggctgtgat ttcttggaca 1980
 atattggatg gctattctat ttcttctatt actatccgtt acaaggttca aggcaagaat 2040
 gaagaccagc acgttgatgt gaagataaag aagccacca tcattcagta tcagctcaag 2100
 55 ggcttagagc ctgaaacagc ataccagggtg gacatttttg cagagaacaa catagggtca 2160
 agcaaccagc ccttttctca tgaactgggtg accctcccag aatctcaagc accagcggac 2220
 ctcgaggggg ggaagatgct gcttatagcc atccttggct ctgctggaat gacttcgctg 2280
 actgtgctgt tggcctttct gatcatatt caattgaaga gggcaaatgt gcaaaggaga 2340
 atggcccaag ccttccaaaa cgtgagggaa gaaccagctg tgcagttcaa ctcaaggagt 2400
 60 ctggccctaa acaggaaggt caaaaacaac ccagatccta caatttatcc agtgccttac 2460
 tggaaatgaca tcaaatttca agatgtgatt ggggagggca attttggcca agttcttaag 2520
 gcgcgcacatc agaaggatgg gttacggatg gatgctgcca tcaaaagaat gaaagaatat 2580

5 gacctccaaag atgatcacag ggacttttga ggagaactgg aagttctttg taaacttggga 2640
caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700
gccattgagt acgcgccccca tggaaacctt ctggacttcc ttcgcaagag ccgtgtgctg 2760
gagacggacc cagcatttgc catttgccaat agcaccgcgt ccacactgtc ctcccagcag 2820
ctccttctact tgcgtgccga cgtggcccg ggcatggact acttgagcca aaaacagttt 2880
atccacaggg atctgggtgc cagaaacatt ttagttggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940
gcagattttg gattgtcccg aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000
ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgtat 3060
gtatggctct atggtgtgtt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120
10 gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180
ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcgagg gaagccttat 3240
gagaggccat catttgccca gatattggtg tccttaaaaca gaatgttaga ggagcgaaag 3300
acctacgtga ataccacgct ttatgagaag ttacttatg caggaattga ctgttctgct 3360
15 gaagaagcgg cctag 3375

<210> 10
<211> 2409
<212> DNA
20 <213> Homo sapiens

<300>
<300>
25 <302> beta5 integrin
<310> X53002

<400> 10
30 nchsnvwrw tgcgcggggc cccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60
ctcctgcccc ggctcgcagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120
gaatgtctgc taatccaccc aaaatgtgoc tgggtgctcca aagaggactt cggaagccca 180
cggtccatca cctctcggtg tgatctgagg gcaaaccttg tcaaaaatgg ctgtggaggt 240
gagatagaga gccacgccag cagcttccat gtcctgagga gcctgcccc cagcagcaag 300
ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360
35 ctccggcccc gtgacaagac caccttccag ctacagggtt gccagggtga ggactatcct 420
gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480
cgagagcctg gcaccaaact cgcggaggag atgaggaagc tcaccagcaa cttccggttg 540
ggatttgggt cttttgttga taaggacatc tctccttct cctacacggc accgaggtag 600
40 cagaccaatc cgtgcattgg ttacaagtgt ttcccaaatt gcgtccctc ctttgggttc 660
cgccatctgc tgcctctcac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaagacc 720
aggggtgtccc ggaaccgaga tgcctctgag gggggctttg atgcagtact ccaggcagcc 780
gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaaag gatgcactgc atttgctggt gttcacaca 840
gatgatgtgc cccacatcgc attggatgga aaattgggag gcctggtgca gccacacgat 900
ggccagtgcc acctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960
45 tcccttgctt tgcttggaga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgagtg 1020
acaaaaaacc atttatatgt gtacaagaat ttacagccc tgatacctg aacaacgggtg 1080
gagattttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140
atccggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200
actgctacct gccaagatgg ggtatcctat cctggtcaga ggaagtgtga gggctgaag 1260
50 attggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttggaggccc gaagtgtcc cagcagacac 1320
acggagcatg tgtttgccct gcggccggtg ggattccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380
acctacaact gcactgctg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc caggtgcaac 1440
gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gactgcagcc ccggtacct gggcaccagg 1500
tgcgagtgcc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccc ggaggcagag 1560
55 ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggac tgcagctgca accagtgtct ctgcttcgag 1620
agcgagtttg gcaagatcta tgggccttct tgtgagtgcg acaacttctc ctgtgccagg 1680
aacaagggag tccctgtctc aggccatggc gagtgtcaact gcgggggaatg caagtgccat 1740
gcaggttaca tcggggacaa ctgtaactgc tcgacagaca ccggggcaga 1800
gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggcagtgccat atgcacggag 1860
60 ccgggggccc ttggggagat gtgtgagaag tgccccacct gcccggtatg atgcagacc 1920
aagagagatt gcgtcgagt cctgtgtctc cactctggga aacctgacaa ccagacctgc 1980
cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccatcgtaa agatgaccag 2040

gaggctgtgc tatgtttcta caaaaccgcc aaggactgcg tcatgatgtt cacctatgtg 2100
 gagctcccca gtgggaagtc caacctgacc gtccctcagg agccagagtg tggaaacacc 2160
 cccaacgcca tgaccatcct cctggctgtg gtccgtagca tcctccttgt tgggcttgca 2220
 ctcctggcta tctggaagct gcttgtcacc atccacgacc ggagggagtt tgcaaaagttt 2280
 5 cagagcgagc gatccagggc ccgctatgaa atggcttcaa atccattata cagaaagcct 2340
 atctccacgc acactgtgga cttcaccttc aacaagtcca aaaaatccta caatggcact 2400
 gtggactga 2409

10 <210> 11
 <211> 2367
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> beta3 integrin
 <310> NM000212

<400> 11

20 atgcgagcgc ggccgcggcc ccggccgctc tgggcgactg tgctggcgct gggggcgctg 60
 gcgggcgttg gcgtaggagg gcccaacatc tgtaccacgc gaggtgtgag ctccctgccag 120
 cagtgccttg ctgtgagccc catgtgtgcc tgggtgctctg atgaggccct gcctctgggc 180
 tcacctcgct gtgacctgaa ggagaatctg ctgaaggata actgtgcccc agaatccatc 240
 gagttcccag tgagtgaggc ccgagtacta gaggacaggc ccctcagcga caagggctct 300
 25 ggagacagct ccaggtcac tcaagtcagt cccagagga ttgcaactcg gctccggcca 360
 gatgattcga agaatttctc catccaagtg cggcaggtgg aggattacc tgtggacatc 420
 tactacttga tggacctgtc ttactccatg aaggatgac tgtggagcat ccagaacctg 480
 ggtaccaagc tggccacca gatgcgaaag ctaccagta acctgcggat tggcttcggg 540
 gcatttgttg acaagcctgt gtcaccatac atgtatatct cccaccaga ggccctcgaa 600
 30 aacccctgct atgatatgaa gaccacctgc ttgccatgt ttggctacaa acacgtgctg 660
 acgctaactg accaggtgac ccgcttcaat gaggaagtga agaagcagag tgtgtcacgg 720
 aaccgagatg cccagaggg tggctttgat gccatcatgc aggtacagt ctgtgatgaa 780
 aagattggct ggaggaatga tgcattccac ttgctggtgt ttaccactga tgccaagact 840
 catatagcat tggacggaag gctggcaggc attgtccagc ctaatgacgg gcagtgtcat 900
 35 gttggtagtg acaatcatta ctctgcctcc actaccatgg attatccctc tttggggctg 960
 atgactgaga agctatccca gaaaaacatc aatttgatct ttgcagtga tgaaaaatgta 1020
 gtcaatctct atcagaacta tagtgagctc atcccaggga ccacagtgg ggttctgtcc 1080
 atggattcca gcaatgtcct ccagctcatt gttgatgctt atgggaaaaat ccgttctaaa 1140
 gtagagctgg aagtgcgtga cctccctgaa gattgtctc tatccttcaa tgccacctgc 1200
 40 ctcaacaatg aggtcatccc tggcctcaag tcttgtatgg gactcaagat tggagacacg 1260
 gtgagcttca gcattgaggc caaggtgcga ggctgtcccc aggagaagga gaagtccttt 1320
 accataaagc ccgtgggctt caaggacagc ctgatcgtcc aggtcacctt tgattgtgac 1380
 tgtgcctgcc agggccaagc tgaacctaat agccatcgct gcaacaatgg caatgggacc 1440
 tttgagtgtg gggatatgcc ttgtgggctt ggctggctgg gatcccagtg tgagtgtcga 1500
 45 gaggaggact atcgcccttc ccagcaggac gaatgcagcc cccgggaggg tcagcccgtc 1560
 tgcagccagc ggggcgagtg cctctgtggt caatgtgtct gccacagcag tgactttggc 1620
 aagatcacgg gcaagtactg cgagtgtgac gacttctcct gtgtccgcta caagggggag 1680
 atgtgtctag gccatggcca gtgcagctgt ggggactgcc tgtgtgactc cgactggacc 1740
 ggctactact gcaactgtac cacgcgtact gacacctgca tgtccagcaa tgggctgctg 1800
 50 tgcagcggcc gcggcaagtg tgaatgtggc agctgtgtct gtatccagcc gggctcctat 1860
 ggggacacct gtgagaagtg cccacactgc ccagatgcct gcacctttaa gaaagaatgt 1920
 gtggagtgtg agaagtttga ccgggagccc tacatgaccg aaaataacct caaccgttac 1980
 tggcgtgacg agattgagc agtgaaagac ctggcaagga tggcgtgact tgacttctagt 2040
 55 tgtacctata agaattgagga tgactgtgtc gtcagattcc agtactatga agattctagt 2100
 ggaaagtcca tcctgtatgt ggtagaagag ccagagtgtc ccaagggccc tgacatcctg 2160
 gtggctcctg tctcagtgat gggggccatt ctgctcattg gccttggcgc cctgtctcatc 2220
 tggaaactcc tcatcaccat ccacgaccga aaagaattcg cttaaatttga ggaagaacgc 2280
 gccagagcaa atggggacac agccaacaac ccactgtata aagaggccac gtctaccttc 2340
 60 accaatatca cgtaccgggg cacttaa 2367

<210> 12

<211> 3147
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> alpha v intergrin
<310> NM0022210

<400> 12
10 atgggcttttc cgccgcggcg acggctgcgc ctccggcccc gcggcctccc gcttctttctc 60
tcgggactcc tgctacctct gtgccgcgcc ttcaacctag acgtggacag tcctgccgag 120
tactctggcc ccgagggaaag ttacttcggc ttccgcgtgg atttcttctg gccagcgcg 180
tcttcccggg tggttcttct cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240
gtggaaggag ggcaggctct caaatgtgac tgggtcttcta cccgcgggtg ccagccaatt 300
15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaaaggatg atccattgga atttaagtcc 360
catcagtggt ttggagcatt tgtgaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctgttggaac atgcttttctt 480
caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccattgtagat cacaagatat tgatgctgat 540
ggacagggat tttgtcaagg aggtatcagc attgatttta ctaaagctga cagagtactt 600
20 ctgggtgggc ctggtagctt ttattggcaa ggtcagctta ttccggatca agtggcagaa 660
atcgtatcta aatacagccc caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720
cggactgcac aagctatttt tgatgacagc tatttgggtt attctgtggc tgcggagat 780
ttcaatgggtg atggcataga tgactttggt tcaggagttc caagagcagc aaggacttg 840
ggaatgggtt atatttatga tgggaagaac atgtctctct tatacaattt tactggcgag 900
25 cagatggctg catatttcgg attttctgta gctgccactg acattaatgg agatgattat 960
gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc atggatcgtg gctctgatgg caaactccaa 1020
gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaag 1080
ctgaatggat ttgaggtctt tgcacgggtt ggcagtgcca tagctccttt gggagatctg 1140
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt gctgctccat atgggggtga agataaaaaa 1200
30 ggaattgttt atatcttcaa tgggaagatca acaggcttga acgcagctcc atctcaaata 1260
cttgaagggc agtgggctgc tcgaagcatg ccaccaagct ttggctattc aatgaaagga 1320
gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggtgtagat 1380
cgagctatct tatacagggc cagaccagtt atcactgtaa atgctggtct tgaagtgtac 1440
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgctcactgc ctggaacagc tctcaaggt 1500
35 tcctgtttta atgttaggtt ctgcttaaag gcagatggca aaggagtact tcccaggaaa 1560
cttaatttcc aggtggaact tcttttggat aaactcaagc aaaaggagc aattcgacga 1620
gcactgtttc tctacagcag gtcccaagt cactccaaga acatgactat ttcaaggggg 1680
ggactgatgc agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcgggttg attatagaac agctgctgat 1800
40 acaacaggct tgcaacccat tcttaaccaag ttcacgcctg ctaacattag tcgacaggct 1860
cacattctac ttgactgtgg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agtttctgta 1920
gatagtgatc aaaagaagat ctatatggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980
gctcagaatc aaggagaagg tgcctacgaa gctgagctca tcgtttccat tccactgcag 2040
45 gctgatttca tcgggggtgt ccgaaacaat gaagccttag caagactttc ctgtgcattt 2100
aagacagaaa accaaactcg ccagggtgta tgtgacctg gaaacccaat gaaggctgga 2160
actcaactct tagctggtct tcgtttcagt gtgcaccagc agtcagagat ggatacttct 2220
gtgaaatttg acttacaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag cccagttgta 2280
tctcacaag ttgatcttgc tgttttagct gcagttgaga taagaggagt ctcgagctct 2340
gatcatatct ttcttccgat tccaaactgg gagcacaagg agaaccctga gactgaagaa 2400
50 gatgttgggc cagttgttca gcacatctat gagctgagaa acaatggtcc aagttcattc 2460
agcaaggcaa tgctccatct tcagtgacct tacaatatata ataataacac tctgttgtat 2520
atccttcatt atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaaccct 2580
ttgagaatta agatctcatt tttgcaaaaca actgaaaaga atgacacggt tgcggggcaa 2640
ggtagcgagg accatctcat cactaagcgg gatcttgccc tcagtgaagg agatattcac 2700
55 actttgggtt gtggagtgc tcagtgttg aagattgtct gccaaagtgg gagattagac 2760
agaggaaaaga gtgcaatctt gtacgtaaag tcattactgt ggactgagac ttttatgaat 2820
aaagaaaatc agaatcattc aattgaggat atcaccact cttcatttaa tgtcatagag 2880
tttctttata agaactctcc aattgaggat atcaccact ccacattggt taccactaat 2940
gtcacctggg gcattcagcc agcggccatg cctgtgcctg tgtgggtgat catttttagca 3000
60 gttctagcag tattgttgct actggctgtt ttgggtatttg taatgtacag gatgggcttt 3060
tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120
aatggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147

<210> 13
<211> 402
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
10 <310> AF000177

<400> 13
atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcacttgggtt 60
ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
15 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggctctac taggagaaat agacttgga 240
aaggagagtg acacacccct ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300
gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
20 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402

<210> 14
<211> 1923
<212> DNA
25 <213> Homo sapiens

<300>
<302> c-myb
30 <310> NM005375

<400> 14
atggcccgaa gaccccgga cagcatatat agcagtgcag aggatgatga ggactttgag 60
atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180
35 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaaa agaagaagat 300
cagagagtga tagagcttgt acagaaatag ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaag 360
cacttaaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420
gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggacacacag 480
40 agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cgggaaggctg aacaggaagg ttatctgcag 600
gagtcctcaa atgccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660
atgggttttg ctcaggctcc gcctacagct caactccctg ccactggcca gccactgtt 720
aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca 780
45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840
cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900
ctcctaattg caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccc accacaccag acctcatgga 1020
gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080
50 cctggctccc tacctgaaga aagcgctctg ccagcaaggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140
accattcttg ataattgttaa gaacctctta gaatttgag aaacactcca atttatagat 1200
tctttcttaa acacttccag taacctgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260
tccacccccc tcattggtca caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagat 1320
gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgtttttt gaacccccag ctatcaaaaag gtcaatctta 1380
55 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440
tacggctccc tgaagatgct acctcagaca cctctcatc tagtagaaga tctgcaggat 1500
gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgctg agtttcaaga aaatggacca 1560
cccttactga agaaaaatcaa acaagaggtg gaatctccaa ctgataaatc aggaactctc 1620
ttctgtcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680
60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agctccgttt taatggcacc agcatcagaa 1740
gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acaggctcctt ggcgagcccc 1800
ttgcagcctt gtagcagtag ctgggaacct gcactcctgt gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatctttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagccccggac gctgggtcatg 1920
tga 1923

5 <210> 15
<211> 544
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> c-myc
<310> J00120

15 <400> 15
gacccccgag ctgtgctgct cgcggccgcc accgccgggc cccggccgctc cctgggtccc 60
ctcctgcctc gagaagggca gggcttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120
ggatcgcgct gagtataaaa gccggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180
cagcgagagg cagagggagc gagcgggcgg cgcgctaggg tggagagacc gggcgagcag 240
agctgcgctg cgggcgtcct gggaagggag atccggagcg aatagggggc ttgcctctg 300
20 gcccagccct cccgctgac cccagccag cggctccgaa cccttgccgc atccacgaaa 360
ctttgcccat agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacacc gagcaaggac 420
gcgactctcc cgacgcgggg aggtattct gccatttgg ggacacttcc ccgccgctgc 480
caggacccgc ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540
gtag 544

25 <210> 16
<211> 618
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A1
<310> NM004428

35 <400> 16
atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgctgatcgc 60
cacaccgtct tctggaacag ttcaaatccc aagttccgga atgaggacta caccatacat 120
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcaat atgaagatca ctctgtggca 180
40 gacgctgccca tggagcagta catactgtac ctggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcacc gccccagtgc caagcatggc 300
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcaccctggg caaggagtgc 360
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agaccgctgc 420
ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtcctcaggc ccatgtcaat 480
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggt 540
cacagtgctg cccacgcct cttcccactt gcctggactg tgctgtcctt tccacttctg 600
ctgctgcaaa ccccgta 618

50 <210> 17
<211> 642
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <400> 17
atggcgcccc cgcagcgccc gctgctcccc ctgctgctcc tgctgttacc gctgccgcgc 60
ccgcccttcg cgcgcgccga ggacgcgcgc cgcgccaaact cggaccgcta cgcgctctac 120
tggaaaccgca gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180
gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgcgctg 240
60 ccgccggccg agcgcagtgga gcactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300
tcctgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360
ggggggccgc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgcccttctc cctgggcttc 420

gagttccggc ccggccacga gtattactac atctctgcca cgcctcccaa tgctgtggac 480
 cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
 cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggctg ccgcctcttc 600
 ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct ag 642

5

<210> 18
 <211> 717
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10

<300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001787

15

<400> 18
 atggcggcgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60
 ctggcccaag ggcccggagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgactg gaacagctcc 120
 aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcagggtga acgtgaacga ctatctggat 180
 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggccccga 240
 ggcggggcag agcagtacgt gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300
 gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtgc aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
 aagttctcgg agaagttcca gcgtacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420
 ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
 atgaaggtgt tcgtctgctg cgcctccaca tcgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540
 ctccccagct tcacatggg cccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600
 gagaaccctc aggtgcccaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
 cacctgcccc tggccgtggg catcgccctc ttctcatga cgttcttggc ctccctag 717

20

25

30

<210> 19
 <211> 606
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35

<300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001784

40

<400> 19
 atgcccgtgc tgcccctgct gcggactgtc ctctgggccc cgttctctcg ctccccctctg 60
 cgccgggggt ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaaccc caggttgctt 120
 cgaggagacg ccgtggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
 tacgaaggcc cagggccccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240
 ccaggctatg agtccctgcc ggccagagggc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300
 ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360
 ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgccccc tccagagagt 420
 tctggccagt gcttgaggct ccagggtgtc gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480
 gcccatcctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
 cccagccccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttctctgtct tctgcgaatt 600
 ctgtga 606

45

50

55

<210> 20
 <211> 687
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60

<300>
 <302> ephrin-A5
 <310> NM001962

| | | | | | | | |
|----------|--------------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|------|
| <400> 20 | | | | | | | |
| | atgttgacag | tggagatgtt | gacgctggtg | tttctgggtg | tctggatgtg | tgtgttcagc | 60 |
| | caggaccg | gctccaagc | cgctcgccgac | cgctacgctg | tctactggaa | cagcagcaac | 120 |
| 5 | cccagattcc | agaggggtga | ctaccatatt | gatgtctgta | tcaatgacta | cctggatgtt | 180 |
| | ttctgccttc | actatgagga | ctccgtccca | gaagataaga | ctgagcgcta | tgtcctctac | 240 |
| | atgggtgaact | ttgatggcta | cagtgcctgc | gaccacactt | ccaaaggggt | caagagatgg | 300 |
| | gaatgtaacc | ggcctcactc | tccaaatgga | cgctgaagt | tctctgaaaa | attccagctc | 360 |
| | ttcactccct | tttctctagg | atttgaattc | aggccaggcc | gagaatattt | ctacatctcc | 420 |
| 10 | tctgcaatcc | cagataatgg | aagaaggtcc | tgtctaaagc | tcaaagtctt | tgtgagacca | 480 |
| | acaaatagct | gtatgaaaac | tataggtgtt | catgatcgtg | ttttcgatgt | taacgacaaa | 540 |
| | gtagaaaatt | cattagaacc | agcagatgac | accgtacatg | agtcagccga | gccatcccg | 600 |
| | ggcgagaacg | cggcacaac | accaaggata | cccagccg | ttttggcaat | cctactgttc | 660 |
| | ctcctggcga | tgcttttgac | attatag | | | | 687 |
| 15 | <210> 21 | | | | | | |
| | <211> 2955 | | | | | | |
| | <212> DNA | | | | | | |
| | <213> Homo sapiens | | | | | | |
| 20 | <400> 21 | | | | | | |
| | atggccctcg | attatctact | actgctcctc | ctggcatccg | cagtggctgc | gatggaagaa | 60 |
| | acgttaatgg | acaccagaac | ggctactgca | gagctgggct | ggacggccaa | tcctgcgtcc | 120 |
| 25 | gggtgggaag | aagtcagtgg | ctacgatgaa | aacctgaaca | ccatccgcac | ctaccaggtg | 180 |
| | tgcaatgtct | tcgagcccaa | ccagaacaat | tggtctctca | ccaccttcac | caaccggcgg | 240 |
| | ggggcccatc | gcctctacac | agagatgcgc | ttcactgtga | gagactgcag | cagcctccct | 300 |
| | aatgtcccag | gatcctgcaa | ggagaccttc | aacttgtatt | actatgagac | tgactctgtc | 360 |
| | attgccacca | agaagtcagc | cttctggtct | gaggccccct | acctcaaagt | agacaccatt | 420 |
| 30 | gctgcagatg | agagcttctc | ccaggtggac | tttgggggaa | ggctgatgaa | ggtaaacaca | 480 |
| | gaagtcagga | gctttggggc | tcttactcgg | aatgggtttt | acctcgcttt | tcaggattat | 540 |
| | ggagcctgta | tgtctctttc | ttctgtccgt | gtcttcttca | aaaagtgtcc | cagcattgtg | 600 |
| | caaaattttg | cagtgtttcc | agagactatg | acaggggcag | agagcacatc | tctgggtgatt | 660 |
| | gctcgggggc | catgcacccc | caacgcagag | gaagtggacg | tgccccacaa | actctactgc | 720 |
| 35 | aacggggatg | gggaatggat | ggtgcctatt | gggcgatgca | cctgcaagcc | tggctatgag | 780 |
| | cctgagaaca | gcgtggcatg | caaggcttgc | cctgcaggga | cattcaaggc | cagccaggaa | 840 |
| | gctgaaggct | gctcccactg | cccctccaac | agcgcgtccc | ctgcagaggc | gtctcccatc | 900 |
| | tgacactgtc | ggaccgggta | ttaccgagcg | gactttgacc | ctccagaagt | ggcatgcact | 960 |
| | agcgtcccat | cagggtcccg | caatgttata | tccatcgtca | atgagacgtc | catcattctg | 1020 |
| 40 | gagtggcacc | ctccaaggga | gacaggtggg | cgggatgatg | tgacctacaa | catcatctgc | 1080 |
| | aaaaagtggc | gggcagaccg | ccggagctgc | tcccgtgtgt | acgacaatgt | ggagtttgtg | 1140 |
| | cccaggcagc | tgggcctgac | ggagtgcgcg | gtctccatca | gcagcctgtg | ggccccacac | 1200 |
| | ccctacacct | ttgacatcca | ggccatcaat | ggagtctcca | gcaagagtcc | cttcccccca | 1260 |
| | cagcactgtc | ctgtcaaacat | caccacaaac | caagccgccc | cctccaccgt | tcccatcatg | 1320 |
| 45 | caccaagtca | gtgccactat | gaggagcatc | accttgtcat | ggccacagcc | ggagcagccc | 1380 |
| | aatggcatca | tcctggacta | tgagatccgg | tactatgaga | aggaacacaa | tgagttcaac | 1440 |
| | tcctccatgg | ccaggagtca | gaccaacaca | gcaaggattg | atgggctgcg | gcctggcatg | 1500 |
| | gtatatgtgg | tacaggtgcg | tgcccgcact | ggtgtctggt | acggcaagtt | cagtggcaag | 1560 |
| | atgtgcttcc | agactctgac | tgacgatgat | tacaagtcag | agctgaggga | gcagctgccc | 1620 |
| 50 | ctgattgtctg | gctcggcagc | ggccgggggtc | gtgttcgttg | tgtccttggt | ggccatctct | 1680 |
| | atcgtctgta | gcaggaaacg | ggcttatagc | aaagaggctg | tgtacagcga | taagctccag | 1740 |
| | cattacagca | caggccgagg | ctccccaggg | atgaagatct | acattgacct | cttactttat | 1800 |
| | gaggatccca | acgaagctgt | ccgggagttt | gccaaggaga | ttgatgtatc | ttttgtgaaa | 1860 |
| | attgaagagg | tcactcggagc | aggggaagtt | ggagaagtgt | acaaggggcg | tttgaaactg | 1920 |
| 55 | ccaggcaaga | gggaaatcta | cgtggccatc | agaccctga | aggcagggta | ctcggagaag | 1980 |
| | cagcgtcggg | actttctgag | tgaggcgagc | atcatggggc | agttcgacca | tcctaacatc | 2040 |
| | attcgccctgg | aggggtgtgt | caccaagagt | cggcctgtca | tgatcatcac | agagttcatg | 2100 |
| | gagaatgggtg | cattggattc | tttctctcagg | caaaatgacg | ggcagttcac | cgtgatccag | 2160 |
| | tttgtgggta | tgtcagggg | catcgctgct | ggcatgaagt | acctggctga | gatgaattat | 2220 |
| 60 | gtgcatcggg | acctggctgc | taggaacatt | ctggtcaaca | gtaacctggt | gtgcaaggtg | 2280 |
| | tccgactttg | gcctctcccg | ctacctccag | gatgacacct | cagatcccac | ctacaccagc | 2340 |
| | tccttggggag | ggaagatccc | tgtgagatgg | acagctccag | aggccatcgc | ctaccgcaag | 2400 |
| | ttcacttcag | ccagcgacgt | ttggagctat | gggatcgtca | tgtgggaagt | catgtcattt | 2460 |

| | | | | | | | |
|----|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| | ggagagagac | cctattggga | tatgtccaac | caagatgtca | tcaatgccat | cgagcaggac | 2520 |
| | taccggctgc | ccccacccat | ggactgtcca | gctgctctac | accagctcat | gctggactgt | 2580 |
| | tggcagaagg | accggaacag | ccggccccgg | tttgccggaga | ttgtcaacac | cctagataag | 2640 |
| | atgatccgga | acccggcaag | tctcaagact | gtggcaacca | tcaccgccgt | gccttcccag | 2700 |
| 5 | cccctgctcg | accgctccat | cccagacttc | acggccttta | ccaccgtgga | tgactggctc | 2760 |
| | agcgccatca | aaatggtcca | gtacagggac | agcttcctca | ctgctggctt | cacctccctc | 2820 |
| | cagctgggtca | cccagatgac | atcagaagac | ctcctgagaa | taggcatcac | cttggcaggc | 2880 |
| | catcagaaga | agatcctgaa | cagcattcat | tctatgaggg | tccagataag | tcagtcacca | 2940 |
| | acggcaatgg | catga | | | | | 2955 |
| 10 | | | | | | | |
| | <210> | 22 | | | | | |
| | <211> | 3168 | | | | | |
| | <212> | DNA | | | | | |
| 15 | <213> | Homo sapiens | | | | | |
| | <400> | 22 | | | | | |
| | atggctctgc | ggaggctggg | ggccgcgctg | ctgctgctgc | cgctgctcgc | cgccgtggaa | 60 |
| | gaaacgctaa | tggactccac | tacagcgact | gctgagctgg | gctggatggg | gcatcctcca | 120 |
| 20 | tcagggtggg | aagaggtgag | tggctacgat | gagaacatga | acacgatccg | cacgtaccag | 180 |
| | gtgtgcaacg | tgtttgagtc | aagccagaac | aactggctac | ggaccaagtt | tatccggcgc | 240 |
| | cgtggcgccc | accgcatcca | cgtggagatg | aagttttcgg | tgctgactg | cagcagcatc | 300 |
| | cccagcgctg | ctggctcctg | caaggagacc | ttcaacctct | attactatga | ggctgacttt | 360 |
| | gactcggcca | ccaagacctt | cccccaactg | atggagaatc | catgggtgaa | gggtggatac | 420 |
| 25 | attgcagccg | acgagagctt | ctcccagggtg | gacctgggtg | gccgcgtcat | gaaaatcaac | 480 |
| | accgaggtgc | ggagcttcgg | acctgtgtcc | cgagcgggt | tctacctggc | cttccaggac | 540 |
| | tatggcgggt | gcatgtccct | catcgccgtg | cgtgtcttct | accgcaagt | cccccgcatc | 600 |
| | atccagaatg | gcgccatctt | ccaggaaaac | ctgtcggggg | ctgagagcac | atcgctgggtg | 660 |
| | gctgcccggg | gcagctgcat | cgccaatgcg | gaagaggtgg | atgtacccat | caagctctac | 720 |
| 30 | tgtaacgggg | acggcgagtg | gctgggtgcc | atcgggcgct | gcatgtgcaa | agcaggcttc | 780 |
| | gaggccggtt | agaatggcac | cgtctgccga | ggttgtccat | ctgggacttt | caaggccaac | 840 |
| | caaggggatg | aggcctgtac | ccactgtccc | atcaacagcc | ggaccacttc | tgaagggggc | 900 |
| | accaactgtg | tctgccgcaa | tggctactac | agagcagacc | tggacccccct | ggacatgccc | 960 |
| | tgcaacaacca | tcccctccgc | gccccaggct | gtgatttcca | gtgtcaatga | gacctccctc | 1020 |
| 35 | atgctggagt | ggacccctcc | ccgcgactcc | ggaggccgag | aggacctcgt | ctacaacatc | 1080 |
| | atctgcaaga | gctgtggctc | gggcccgggt | gcctgcaccc | gctgcgggga | caatgtacag | 1140 |
| | tacgcaccac | gccagctagg | cctgaccgag | ccacgcattt | acatcagtga | cctgctggcc | 1200 |
| | cacacccagt | acaccttcga | gatccaggct | gtgaacggcg | ttactgacca | gagccccttc | 1260 |
| | tcgcctcagt | tcgcctctgt | gaacatcacc | accaaccagg | cagctccatc | ggcagtgctc | 1320 |
| 40 | atcatgcata | agggtgagcg | caccgtggac | agcattaccc | tgctgtggtc | ccagccagac | 1380 |
| | cagcccaatg | gcgtgatcct | ggactatgag | ctgcagtact | atgagaagga | gctcagttag | 1440 |
| | tacaacgcca | cagccataaa | aagccccacc | aacacgggtc | ccgtgcaggg | cctcaaagcc | 1500 |
| | ggcgccatct | atgtcttcca | ggtgcgggca | cgcaccgtgg | caggctacgg | gcgctacagc | 1560 |
| | ggcaagatgt | acttccagac | catgacagaa | gccgagtacc | agacaagcat | ccaggagaag | 1620 |
| 45 | ttgccactca | tcatacggtc | ctcggccgct | ggcctgggtc | tcctcattgc | tgtggttgct | 1680 |
| | atcgccatcg | tgtgtaacag | acgggggttt | gagcgtgctg | actcggagta | cacggacaag | 1740 |
| | ctgcaacact | acaccagtgg | ccacatgacc | ccaggcatga | agatctacat | cgatcctttc | 1800 |
| | acctacgagg | accccaacga | ggcagtgcgg | gagtttgcca | aggaaattga | catctcctgt | 1860 |
| | gtcaaaattg | agcaggtgat | cggagcaggg | gagtttggcg | aggtctgcag | tggccacctg | 1920 |
| 50 | aagctggccg | gcaagagaga | gatctttgtg | gccatcaaga | cgctcaagtc | gggctacacg | 1980 |
| | gagaagcagc | gccgggactt | cctgagcgaa | gcctccatca | tgggccagtt | cgaccatccc | 2040 |
| | aacgtcatcc | acctggaggg | tgtcgtgacc | aagagcacac | ctgtgatgat | catcacggag | 2100 |
| | ttcatggaga | atggctccct | ggactccttt | ctccggcaaa | acgatgggca | gttcacagtc | 2160 |
| | atccagctgg | tgggcatgct | tcggggcacc | cgagctggca | tgaagtacct | ggcacacatg | 2220 |
| 55 | aactatgttc | accgtgacct | ggctgcocgc | aacatcctcg | tcaacagcaa | cctggctctg | 2280 |
| | aagggtgtcg | actttgggct | ctcacgcttt | ctagaggacg | atacctcaga | ccccacctac | 2340 |
| | accagtgcgc | tgggcggaaa | gatccccatc | cgctggacag | ccccggaaag | catccagtac | 2400 |
| | cgggaagtcca | cctcggccag | tgatgtgtgg | agctacggca | ttgtcatgtg | ggagggtgatg | 2460 |
| | tcctatgggg | agcgcccta | ctgggacatg | accaaccagg | atgtaatcaa | tgccatttag | 2520 |
| 60 | caggactatc | ggctgccacc | gccatggag | tgcccgagcg | ccctgcacca | actcatgctg | 2580 |
| | gactgttggc | agaaggaccg | caaccaccgg | cccaagttcg | gccaaattgt | caacacgcta | 2640 |
| | gacaagatga | tccgcaatcc | caacagcctc | aaagccatgg | cgcccctctc | ctctggcatc | 2700 |

| | | | | | | | |
|----|--------------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|------|
| | aacctgccgc | tgctggaccg | cacgatcccc | gactacacca | gctttaacac | ggtggacgag | 2760 |
| | tggttgagg | ccatcaagat | ggggcagtac | aaggagagct | tcgccaatgc | cggcttcacc | 2820 |
| | tcctttgacg | tcgtgtctca | gatgatgatg | gaggacattc | tcggggttg | ggtcactttg | 2880 |
| | gctggccacc | agaaaaaat | cctgaacagt | atccaggtga | tgcgggcgca | gatgaaccag | 2940 |
| 5 | attcagtctg | tggagggcca | gccactcgcc | aggaggccac | ggggccacggg | aagaaccaag | 3000 |
| | cgggtgccagc | cacgagacgt | caccaagaaa | acatgcaact | caaacgacgg | aaaaaaaaag | 3060 |
| | ggaatgggaa | aaaagaaaac | agatcctggg | agggggcggg | aaatacaagg | aatatTTTTT | 3120 |
| | aaagaggatt | ctcataagga | aagcaatgac | tgttcttgcg | ggggataa | | 3168 |
| 10 | <210> 23 | | | | | | |
| | <211> 2997 | | | | | | |
| | <212> DNA | | | | | | |
| | <213> Homo sapiens | | | | | | |
| 15 | <400> 23 | | | | | | |
| | atggccagag | cccgcccgcc | gcgcgcgcgc | tcgcgcgcgc | cggggcttct | gccgctgctc | 60 |
| | cctccgctgc | tgctgctgcc | gctgctgctg | ctgcccgcgc | gctgcccggc | gctggaagag | 120 |
| | accctcatgg | acacaaaatg | ggtaacatct | gagttggcgt | ggacatctca | tcagaaaagt | 180 |
| 20 | gggtgggaag | aggtgagtgg | ctacgatgag | gccatgaatc | ccatccgcac | ataccaggtg | 240 |
| | tgtaatgtgc | gcgagtcaag | ccagaacaac | tggtctcgca | cggggttcat | ctggcgccgg | 300 |
| | gatgtgcagc | gggtctacgt | ggagctcaag | ttcactgtgc | gtgactgcaa | cagcatcccc | 360 |
| | aacatccccg | gctcctgcaa | ggagaccttc | aacctcttct | actacgaggc | tgacagcgat | 420 |
| | gtggcctcag | cctcctcccc | cttctggatg | gagaaccctc | acgtgaaagt | ggacaccatt | 480 |
| 25 | gcacccgatg | agagcttctc | gcggctggat | gcggcccggtg | tcaacaccaa | ggtgcgcagc | 540 |
| | tttggggccac | tttccaaggc | tggtctctac | ctggccttcc | aggaccaggg | cgctgcatg | 600 |
| | tcgctcatct | ccgtgcgcgc | cttctacaag | aagtgtgcat | ccaccaccgc | aggcttcgca | 660 |
| | ctcttccccg | agaccctcac | tggggcggag | cccacctcgc | tggtcattgc | tcctggcacc | 720 |
| | tgcatcccta | acgccgtgga | ggtgtcggtg | ccactcaagc | tctactgcaa | cggcgatggg | 780 |
| 30 | gagtggatgg | tgctgtggg | tgctgcacc | tgtgccaccg | gccatgagcc | agctgccaa | 840 |
| | gagtcccgat | gccgcccctg | tccccctggg | agctacaagg | cgaagcaggg | agaggggccc | 900 |
| | tgctcccat | gtccccccaa | cagccgtacc | acctccccag | cgcgcagcat | ctgcacctgc | 960 |
| | cacaataact | tctaccgtgc | agactcggac | tctgcggaca | gtgcctgtac | caccgtgcca | 1020 |
| | tctccacccc | gaggtgtgat | ctccaatgtg | aatgaaacct | cactgatcct | cgagtggagt | 1080 |
| 35 | gagccccggg | acctgggtgt | ccgggatgac | ctcctgtaca | atgtcatctg | caagaagtgc | 1140 |
| | catggggctg | gaggggcctc | agcctgtcga | cgctgtgatg | acaacgtgga | gtttgtgcct | 1200 |
| | cggcagctgg | gcctgtcgga | gccccgggtc | cacaccagcc | atctgctggc | ccacacgcgc | 1260 |
| | tacacctttg | aggtgcaggc | ggtcaacggt | gtctcgggca | agagccctct | gccgcctcgt | 1320 |
| | tatgcggccg | tgaaatcac | cacaaaaccg | gctgccccgt | ctgaagtgcc | cacactacgc | 1380 |
| 40 | ctgcacagca | gctcaggcag | cagcctcacc | ctatcctggg | cacccccaga | gcggcccaac | 1440 |
| | ggagtcatcc | tggactacga | gatgaagtac | tttgagaaga | gcgagggcat | cgccctccaca | 1500 |
| | gtgaccagcc | agatgaactc | cgtgcagctg | gacgggcttc | ggcctgacgc | ccgctatgtg | 1560 |
| | gtccaggctc | gtgcccgcac | agtagctggc | tatgggcagt | acagccgccc | tgccgagttt | 1620 |
| | gagaccacaa | gtgagagagg | ctctggggcc | cagcagctcc | aggagcagct | tccccctcatc | 1680 |
| 45 | gtgggctccg | ctacagctgg | gcttgtcttc | gtgggtggctg | tcgtgggtcat | cgctatcgtc | 1740 |
| | tgctcagga | agcagcgaca | cggctctgat | tcggagtaca | cggagaagct | gcagcagtac | 1800 |
| | attgctcctg | gaatgaagg | ttatattgac | ccttttacct | acgaggaccc | taatgaggct | 1860 |
| | gttcgggagt | ttgccaaagg | gatcgacgtg | tcctgcgtca | agatcgagga | ggtgatcgga | 1920 |
| | gctggggaat | ttggggaagt | gtgccgtggg | cgactgaaac | agcctggccg | ccgagaggtg | 1980 |
| 50 | tttgtggcca | tcaagacgct | gaaggtgggt | tacaccgaga | ggcagcgccg | ggacttccta | 2040 |
| | agcgaggcct | ccatcatggg | tcagtttgat | caccccaata | taatccggct | cgagggcggtg | 2100 |
| | gtcaccaaaa | gtcggccagt | tatgatcctc | actgagttca | tggaaaactg | cgccctggac | 2160 |
| | tccttctctc | ggctcaacga | tgggcagttc | acggtcatcc | agctggtggg | catgttgccg | 2220 |
| | ggcattgctg | ccggcatgaa | gtacctgtcc | gagatgaact | atgtgcaccg | cgacctggct | 2280 |
| 55 | gctcgcaaca | ccttgtgcaa | cagcaacctg | ctctgcaaag | tctcagactt | tggcctctcc | 2340 |
| | cgcttctctg | aggatgaccc | ctccgatcct | acctacacca | gttccctggg | cgggaagatc | 2400 |
| | cccatccgct | ggactgcccc | agaggccata | gcctatcgga | agttcacttc | tgctagtgtg | 2460 |
| | gtctggagct | acggaattgt | catgtgggag | gtcatgagct | atggagagcg | accctactgg | 2520 |
| | gacatgagca | accaggatgt | catcaatgcc | gtggagcagg | attaccggct | gccaccaccc | 2580 |
| 60 | atggactgtc | ccacagcact | gcaccagctc | atgctggact | gctgggtgcg | ggaccggaac | 2640 |
| | ctcaggccca | aattctccca | gattgtcaat | acctgggaca | agctcatccg | caatgctgcc | 2700 |
| | agcctcaagg | tcattgccag | cgctcagctc | ggcatgtcac | agccctcctc | ggaccgcacg | 2760 |

gtcccagatt acacaacctt caccgacagtt ggtgattggc tggatgccat caagatgggg 2820
cgggtacaagg agagcttcgt cagtgcgggg tttgcatctt ttgacctggg ggcccagatg 2880
acgggcagaag acctgctccg tattgggggtc accctggccg gccaccagaa gaagatcctg 2940
agcagtatcc aggacatgcg gctgcagatg aaccagacgc tgccctgtgca ggtctga 2997

5

<210> 24
<211> 2964
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<400> 24
atggagctcc ggggtgctgct ctgctgggct tcggtggccg cagctttgga agagaccctg 60
ctgaacacaa aattggaaac tgctgatctg aagtgggtga cattccctca ggtggacggg 120
15 cagtgggagg aactgagcgg cctggatgag gaacagcaca gcgtgcgcac ctacgaagtg 180
tgtgaagtgc agcgtgcccc gggccaggcc cactggcttc gcacaggttg ggtcccacgg 240
cggggcgccg tccacgtgta cgccacgctg cgcttcacca tgctcgagtg cctgtccctg 300
cctcgggctg ggcgctcctg caaggagacc ttaccgctct tctactatga gagcgatgcg 360
gacacggcca cgccctcac gccagcctgg atggagaacc cctacatcaa ggtggacacg 420
20 gtggccgcgg agcatctcac ccggaagcgc cctggggccg aggccaccgg gaaggtgaat 480
gtcaagacgc tgcgtctggg accgctcagc aaggctggct tctacctggc cttccaggac 540
cagggtgcct gcatggccct gctatccctg cacctottct acaaaaagtg cgcccagctg 600
actgtgaacc tgactcgatt cccggagact gtgcctcggg agctggttgt gcccgtggcc 660
ggtagctgcg tgggtgatgc cgtccccgcc cctggcccca gcccagcct ctactgccgt 720
25 gaggatggcc agtggggcga acagccggtc acgggctgca gctgtgctcc ggggttcgag 780
gcagctgagg ggaacaccaa gtgccagacc atgcccagcc aatagccact ctaacaccat tggatctgcc 900
ggagaagggt cctgccagcc atgcccagcc aatagccact ctaacaccat tggatctgcc 960
gtctgccagt gccgcgtcgg ggacttccgg gcacgcacag acccccgggg tgaccctgc 960
accacccctc cttcggctcc gcggagcgtg gtttcccgcc tgaacggctc ctccctgcac 1020
30 ctggaatgga gtgccccctt ggagtctggt ggccgagagg acctcaccta cgccctccgc 1080
tgccgggagt gccgaccggg aggcctcctgt gcgccctgcg ggggagacct gacttttgac 1140
cccggccccc gggacctggg ggagccctgg gtggtggttc gagggctacg tccggacttc 1200
acctatacct ttgaggtcac tgcatatgaac ggggtatcct ccttagccac ggggcccgtc 1260
ccatttgagc ctgtcaatgt caccactgac cgagaggtag ctctgcagt gtctgacatc 1320
35 cgggtgacgc ggtcctcacc cagcagcttg agcctggcct gggctgttcc ccgggcaccc 1380
agtggggcgt ggctggacta cgaggtcaaa taccatgaga agggcgccga ggggtcccagc 1440
agcgtgcggg tcctgaagac gtcagaaaaa cgggcagagc tgcgggggct gaagcgggga 1500
gccagctacc tgggtgcagg acgggcgcgc tctgaggccg gctacggggc cttcggccag 1560
gaacatcaca gccagacca actggatgag agcaggggct ggccgggagca gctggccctg 1620
40 attgcgggca cggcagtcgt ggggtgtggtc ctggtcctgg tggatcattgt ggtcgcagtt 1680
ctctgcctca ggaagcagag caatgggaga gaagcagaat attcggacaa acacggacag 1740
tatctcatcg gacatggtac taaggctctac atcgaccctt tcaactatga agaccctaag 1800
gaggtctgtg ggaatttgc aaaagagatc gatgtctcct acgtcaagat tgaagaggtg 1860
attggtgcag gtgagtttgg cgaggtgtgc cgggggcggc tcaaggcccc aggggaagaag 1920
45 gagagctgtg tggcaatcaa gaccctgaag ggtggctaca cggagcggca gcggcgtgag 1980
tttctgagcg aggcctccat catggggccag ttcgagcacc ccaatatcat ccgcctggag 2040
ggcgtggtca ccaacagcat gcccgctcatg attctcacag agttcatgga gaacggcgcc 2100
ctggactcct tcctgcccgt aaacgacgga cagttcacag tcatccagct cgtgggcatg 2160
ctgcccgggca tcgcctcggg catgcggtag cttgccgaga tgagctacgt ccaccgagac 2220
50 ctggctgctc gcaacatcct agtcaacagc aacctcgtct gcaaagtgtc tgactttggc 2280
ctttcccgat tcctggagga gaactcttcc gatccacact acacgagctc cctgggagga 2340
aagattccca tccgatggac tgccccggag gccattgcct tccggaagtt cacttccgcc 2400
agtgtagcct ggagttacgg gattgtgatg tgggaggtga tgtcatttgg ggagggccg 2460
tactgggaca tgagcaatca ggacgtgac aatgccattg aacaggacta ccggctgccc 2520
55 ccgccccag actgtccac ctccctccac cagctcatgc tggactgttg gcagaaagac 2580
cggaatgccc ggcccgcgtt ccccagggtg gtcagcggcc tggacaagat gatccggaac 2640
cccggcagcc tcaaaatcgt ggcccgggag aatggcgggg cctcacacc tctcctggag 2700
cagcggcagc ctactactc agcttttggc gctgtggcg agtggcttcg ggccatcaaa 2760
atgggaagat acgaagcccc tttcgcagcc gctggctttg gctccttcga gctggtcagc 2820
60 cagatctctg ctgaggacct gctccgaatc ggagtcactc tggcgggaca ccagaagaaa 2880
atcttggcca gtgtccagca catgaagtcc caggccaagc cgggaacccc ggggtgggaca 2940
ggaggaccgg cccgcagta ctga 2964

<210> 25
<211> 1041
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-B1
10 <310> NM004429

<400> 25
atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggcg 60
15 ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120
aaccccaagt tcctgagtgga gaagggcttg gtgatctatc cgaaaatttg agacaagctg 180
gacatcatct gcccccgagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240
gtgcggcctg agcaggcagc tgcctgtagc acagttctcg accccaacgt gttggtcacc 300
tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360
20 tacatgggccc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480
atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac agggcccctg tagtcggggc 600
tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660
25 ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720
ttcgcggctg tcggtgccgg ttgcgtcatc ttctgtctca tcatcatctt cctgacggtc 780
ctactactga agctacgcaa gcggcacccg aagcacacac agcagcgggc ggctgccctc 840
tcgctcagta cctggccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccagc 900
gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaagggtg 960
30 agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgcccc aagcccggcg 1020
aacatctact acaaggtctg a 1041

<210> 26
<211> 1002
35 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>

<400> 26
40 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgctggg gtgttttgat ggttttatgc 60
agaactgcga ttcccaaatc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctcgaactcc 120
aaatttctac ctggacaagg actggacta taccacaga taggagacaa attggatatt 180
45 atttgcccca aagtggactc taaaactgtt ggccagtatg aatattataa agtttatatg 240
gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300
tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360
ctctggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaatggg 420
tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540
50 agacgtccag aactagaagc tggtaaaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600
aaaccaaadc caggttctag cacagacggc aacagcgccg gacattcggg gaacaacatc 660
ctcggttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcacat cttcatcgtc 720
atcatcatca cgtgtgtggt cctcttgctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780
55 ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc acactggcca caccgaagcg cagcggcaac 840
aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgttaa ggactgcgga cagcgtcttc 900
tgccctcact acgagaaggc cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960
atgccccgcg agagcccggc gaacatttac tacaaggtct ga 1002

60 <210> 27
<211> 1023
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

5 atgggggcccc cccattctgg gccgggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
gtttttggggc tgggtgtctgg gctcagcctg gaggcctgtct actggaactc ggccaataag 120
agggttccagg cagaggggtgg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
ctctgcccc ggcccgccg tcttgccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
ctgtacctgg taggggggtgc tcagggcccg cgctgtgagg caccctctgc cccaaacctc 300
cttctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaatac tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcagggag gtgtgtgcct aaccagaggc 480
atgaaggtgc ttctccgagt gggacaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccctg 660
15 cccctcccca gcatgcctgc agtggctggg gcagcagggg ggctggcgct gctcttctg 720
ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcgagagc ggcgggcca gccttcggag 780
agtgcgccac ctggtcctgg ctcttcggg aggggagggg ctctgggctt ggggggtgga 840
gggtgggatgg gacctcggga ggctgagcct ggggagctag ggatagctct gcggggtggc 900
ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgggta ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
tga 1023

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

35 atgccgcgcg ctccccgctg ccgagccgtg cgtccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
gtgctgccgc tggccaagt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctggtgcag 120
cgccggggacc cggcggtttt ccgcgcgctg gtggcccagt gcctggtgtg cgtgccctgg 180
gacgcacggc cgccccccgc cgccccctcc ttccgccagg tgcctgcct gaaggagctg 240
gtggcccagag tgctgcagag gctgtgcgag cgcggcgaga agaactgtgt ggccttcggc 300
ttcgcgctgc ttggacggggc ccgcggggg ccccccagg ccttcaccac cagcgtgcgc 360
40 agctacctgc ccaacacggg gaccgacgca ctgcggggga gcggggcggt ggggctgctg 420
ctgcgcgcgc tgggcgacga cgtgctggtt cactgctgg cagcctgcgc gctcttctg 480
ctggtggctc ccagctgcgc ctaccagggt tgcgggccgc cgtgtacca gctcggcgct 540
gccactcagg cccggcccc gccacacgct agtggacccc gaaggcgtct ggatgacgaa 600
cgggcctgga accatagcgt cagggaggcc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
45 gcgaggaggc gcgggggcag tgccagccga agtctgccgt tgcccaagag gccaggcgt 720
ggcgctgccc ctgagccgga gcggacgccc gttgggcagg ggtcctgggc ccaccgggc 780
aggacgcgtg gaccgagtga ccgtggtttc tgtgtggtgt cactgccag acccgccgaa 840
gaagccacct ctttggaggg tgcgtctctt ggcacgcgc actcccacc atccgtgggc 900
cgccagcacc acgcggggcc cccatccaca tcgcggccac cactccctg ggacacgct 960
50 tgtcccccg tgtacgcca gaccaagcac ttctctact cctcaggcga caaggagcag 1020
ctgcggccct ccttctact cagctctctg agggccagcc tgactggcg tcggaggctc 1080
gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc caggttggcc 1140
cgctgcccc agcgtactg gcaaatgcgg ccctgtttc tggagctgct tgggaaccac 1200
gcgcagtgcc cctacgggt gctcctcaag acgactgcc cgtgcgagc tgcggtcacc 1260
55 ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag cccagggt ctgtggcggc ccccgaggag 1320
gaggacacag accccgctc cctggtgcag ctgctccgc agcacagcag cccctggcag 1380
gtgtacggct tcgtgcgggc ctgcctgcgc cggctggtgc cccaggcct ctggggctcc 1440
aggcacaacg aacgcgcgtt cctcaggaac acaagaagt tcatctccct ggggaagcat 1500
gccaagctct cgtgcagga gctgacgtg aagatgagcg tgcgggactg cgttggctg 1560
60 cgcaggagcc caggggttgg ctgtgttcc gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
ctggccaagt tctgcactg gctgatgagt gtgtacgtc tcgagctgct caggtcttcc 1680
ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct ttttctacc gaagagtgtc 1740

5 tggagcaagt tgcaaagcat tggaaatcaga cagcacttga agaggggtgca gctgcgggag 1800
 ctgtcgggaag cagaggtcag gcagcatcgg gaagccaggc ccgcccctgct gacgtccaga 1860
 ctccgcttca tccccaaaggc tgacgggctg cggccgattg tgaacatgga ctacgtcgtg 1920
 ggagccagaa cgttccgcag agaaaagagg gccgagcgtc tcacctcgag ggtgaaggca 1980
 ctgttcagcg tgctcaacta cgagcgggag cggcgccccg gcctcctggg cgcctctgtg 2040
 ctgggcctgg acgatatcca cagggcctgg cgcaccttcg tgctgcgtgt gcgggcccag 2100
 gaccgcgcgc ctgagctgta ctttgtcaag gtggatgtga cgggagcgta cgacaccatc 2160
 cccagggaca ggctcacgga ggtcatcgcc agcatcatca aaccccagaa cactactgac 2220
 10 gtgcgtcggg atgccgtggg ccagaaggcc gcccatgggc acgtccgcaa ggccttcaag 2280
 agccacgtct ctaccttgac agacctccag ccgtacatgc gacagtctgt ggctcacctg 2340
 caggagacca gcccgctgag ggatgccgtc gtcacgagc agagctcctc cctgaatgag 2400
 gccagcagtg gcctcttcga cgtcttctca cgcttcattg gccaccacgc cgtgcgcac 2460
 aggggcaagt cctacgtcca gtgccaggag atcccgcagg gctccatcct ctccacgctg 2520
 15 ctctgcagcc tgtgctacgg cgacatggag aacaagctgt ttgcggggat tcggcgggac 2580
 gggctgctcc tgcgtttggt ggatgatttc ttgttggtga cacctcacct caccacgcg 2640
 aaaaccttcc tcaggacctt ggtccgaggt gtccctgagt atggctgctg ggtgaacttg 2700
 cggaagacag tggatgaactt ccctgtagaa gacgaggccc tgggtggcac ggcttttgtt 2760
 cagatgcctg cccacggcct attccctggg tgcggcctgc tgctggatac ccggacctg 2820
 20 gaggtgcaga gcgactactc cagctatgac cggacctcca tcagagccag tctcaccttc 2880
 aaccgaggct tcaaggctgg gaggaacatg cgtcgcaaac tctttggggg ctgctggctg 2940
 aagtgtcaca gcctgtttct ggatttgacg gtgaacagcc tccagacggg gtgcaccaac 3000
 atctacaaga tctcctgct gcaggcgtac aggtttcacg catgtgtgct gcagctccca 3060
 tttcatcagc aagtttgga gaaacccaca ttttctctgc gcgtcatctc tgacacggcc 3120
 25 tccctctgct actccatcct gaaagccaag aacgcaggga tgcgctggg ggccaagggc 3180
 gccgcgggct ctctgccctc cgaggccgtg cagtggctgt gccaccaagc attcctgctc 3240
 aagtgtactc gacaccgtgt cacttacgtg ccactcctgg ggtcactcag gacagcccag 3300
 acgcagctga gtcggaagct cccggggagc acgctgactg ccctggaggc cgcagccaac 3360
 ccggcactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga 3399

30 <210> 29
 <211> 567
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> K-ras
 <310> M54968

40 <400> 29
 atgactgaat ataaacttgt ggtagttgga gcttgtggcg taggcaagag tgccttgacg 60
 atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgac caacaataga ggattcctac 120
 aggaagcaag tagtaattga tggagaaacc tgtctcttgg atattctcga cacagcagg 180
 45 caagaggagt acagtgcatt gagggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttcttgg 240
 gtatttgcca taaataatac taaatcattt gaagatattc accattatag agaacaatt 300
 aaaagagtta aggactctga agatgtacct atggtcctag taggaaataa atgtgatttg 360
 cttctagaa cagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagtta tggaaattct 420
 tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt 480
 50 cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag 540
 tcaaagacaa agtgtgtaat tatgttaa 567

55 <210> 30
 <211> 3840
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> mdr-1
 <310> AF016535

<400> 30

| | | | | | | | |
|----|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|------|
| | atggatccttg | aaggggaccg | caatggagga | gcaaagaaga | agaacttttt | taaactgaac | 60 |
| | aataaaagtg | aaaaagataa | gaaggaaaag | aaaccaactg | tcagtgtatt | ttcaatgttt | 120 |
| | cgctattcaa | attggcttga | caagttgtat | atgggtggtg | gaactttggc | tgccatcatc | 180 |
| | catggggctg | gacttcctct | catgatgctg | gtgtttggag | aaatgacaga | tatcctttgca | 240 |
| 5 | aatgcaggaa | atttagaaga | tctgatgtca | aacatcacta | atagaagtga | tatcaatgat | 300 |
| | acagggttct | tcatgaatct | ggaggaagac | atgaccaggt | atgcctatta | ttacagtggg | 360 |
| | attgggtgctg | gggtgctggg | tgctgcttac | attcaggttt | catttttggtg | cctggcagct | 420 |
| | ggaagacaaa | tacacaaaat | tagaaaacag | ttttttcatg | ctataatgcg | acaggagata | 480 |
| | ggctgggtttg | atgtgcacga | tggtggggag | cttaacaccc | gacttacaga | tgatgtctcc | 540 |
| 10 | aagattaatg | aaggaattgg | tgacaaaatt | ggaatgttct | ttcagtcaat | ggcaacattt | 600 |
| | ttcactgggt | ttatagtagg | atttacacgt | ggttggaagc | taacccttgt | gattttggcc | 660 |
| | atcagtcctg | ttcttggact | gtcagctgct | gtctgggcaa | agatactatc | ttcatttacc | 720 |
| | gataaagaac | tcttagcgta | tgcaaaagct | ggagcagtag | ctgaagaggt | cctggcagca | 780 |
| | attagaactg | tgattgcatt | tgaggagacaa | aagaaagaac | tgaaaggta | caacaaaaat | 840 |
| 15 | ttagaagaag | ctaaaagaat | tgggataaag | aaagctatta | cagccaatat | ttctataggt | 900 |
| | gctgctttcc | tgctgatcta | tgcatcttat | gctctggcct | tctggatagg | gaccaccttg | 960 |
| | gtcctctcag | gggaatattc | tattggacaa | gtactcactg | tattttctgt | attaattggg | 1020 |
| | gctttttagt | ttggacaggc | atctccaagc | attgaagcat | ttgcaaatgc | aagaggagca | 1080 |
| | gcttatgaaa | tcttcaagat | aattgataat | aagccaagta | ttgacagcta | ttcgaagagt | 1140 |
| 20 | gggcacaaac | cagataatat | taagggaat | ttggaattca | gaaatgttca | cttcagttac | 1200 |
| | ccatctcgaa | aagaagttaa | gatcttgaag | ggtctgaacc | tgaaggtgca | gagtgggcag | 1260 |
| | acggtggccc | tggttggaaa | cagtggctgt | gggaagagca | caacagtcca | gctgatgcag | 1320 |
| | aggctctatg | accccacaga | gggatgggtc | agtggtgatg | gacaggatat | taggaccata | 1380 |
| | aatgtaaggt | ttctacggga | aatcattggg | gtggtgagtc | aggaacctgt | attgtttgcc | 1440 |
| 25 | accacgatag | ctgaaaacat | tcgctatggc | cgtgaaaatg | tcacatgga | tgagattgag | 1500 |
| | aaagctgtca | aggaagccaa | tgccatagac | tttatcatga | aactgcctca | taaatttgac | 1560 |
| | accctgggtg | gagagagagg | ggcccagttg | agtgggtggc | agaagcagag | gatcgccatt | 1620 |
| | gcacgtgccc | tggttcgcaa | ccccaagatc | ctcctgctgg | atgaggccac | gtcagccttg | 1680 |
| | gacacagaaa | gcgaagcagt | gggttcagggtg | gctctggata | aggccagaaa | aggctcgacc | 1740 |
| 30 | accatttgtga | tagctcatcg | tttgtctaca | gttcgtaatg | ctgacgtcat | cgctggtttc | 1800 |
| | gatgatggag | tcatttgtgga | gaaaggaaat | catgatgaac | tcatgaaaga | gaaaggcatt | 1860 |
| | tacttcaaac | ttgtcacaat | gcagacagca | ggaaatgaag | ttgaattaga | aaatgcagct | 1920 |
| | gatgaatcca | aaagtgaat | tgatgccttg | gaaatgtctt | caaatgattc | aagatccagt | 1980 |
| | ctaataagaa | aaagatcaac | tcgtaggagt | gtccgtggat | cacaagccca | agacagaaaag | 2040 |
| 35 | cttagtacca | aagaggctct | ggatgaaagt | atacctccag | tttccttttg | gaggattatg | 2100 |
| | aagctaaatt | taactgaatg | gccttatttt | gttgttgggtg | tattttgtgc | cattataaat | 2160 |
| | ggaggcctgc | aaccagcatt | tgcaataata | ttttcaaaga | ttataggggt | ttttacaaga | 2220 |
| | attgatgatc | ctgaaacaaa | acgacagaat | agtaacttgt | tttctactatt | gtttctagcc | 2280 |
| 40 | ccttggaaata | tttcttttat | tacatttttc | cctcaggggt | tcacatttgg | caaagctgga | 2340 |
| | gagatcctca | ccaagcggct | ccgatacatg | gttttccgat | ccatgctcag | acaggatgtg | 2400 |
| | agttgggtttg | atgaccctaa | aaacaccact | ggagcattga | ctaccaggct | cgccaatgat | 2460 |
| | gctgctcaag | ttaaaggggc | tataggttcc | aggcttgcctg | taattaccca | gaatatagca | 2520 |
| | aatccttggga | caggaataat | tatatccttc | atctatggtt | ggcaactaac | actgttactc | 2580 |
| | ttagcaattg | taccocatcat | tgcaatatgca | ggagtgtgtg | aaatgaaaat | gttgtctgga | 2640 |
| 45 | caagcactga | aagataagaa | agaactagaa | ggtgctggga | agatcgctac | tgaagcaata | 2700 |
| | gaaaacttcc | gaaccgttgt | ttctttgact | caggagcaga | agtttgaaca | tatgtatgct | 2760 |
| | cagagtttgc | aggtaccata | cagaaaactct | ttgaggaaag | cacacatott | tggaattaca | 2820 |
| | ttttccttca | cccaggcaat | gatgtatttt | tcctatgctg | gatgtttccg | gtttggagcc | 2880 |
| | tacttgggtg | cacataaact | catgagcttt | gaggatgttc | tgtagtattt | ttcagctggt | 2940 |
| 50 | gtcttttggtg | ccatggccgt | ggggcaagtc | agttcatttg | ctcctgacta | tgccaaagcc | 3000 |
| | aaaatatcag | cagcccacat | catcatgatc | attgaaaaaa | cccctttgat | tgacagctac | 3060 |
| | agcacggaag | gcctaattgc | gaacacattg | gaaggaaaatg | tcacatttgg | tgaagttgta | 3120 |
| | ttcaactatc | ccaccgcacc | ggacatccca | gtgcttcagg | gactgagcct | ggaggtgaag | 3180 |
| | aagggccaga | cgctggctct | ggtgggcagc | atgggctgtg | ggaagagcac | agtgggtccag | 3240 |
| 55 | ctcctggagc | ggttctacga | ccccttggca | gggaaagtgc | tgcttgatgg | caaagaaata | 3300 |
| | aagcgactga | atgttcagtg | gctccgagca | cacctgggca | tcgtgtccca | ggagcccatc | 3360 |
| | ctgtttgact | gcagcattgc | tgagaacatt | gcctatggag | acaacagccg | ggtgggtgta | 3420 |
| | caggaagaga | ttgtgagggc | agcaaaggag | gccaacatac | atgccttcat | cgagtcactg | 3480 |
| | ccataaataat | atagactaa | agtaggagac | aaaggaaactc | agctctctgg | tgccagagaa | 3540 |
| 60 | caacgcattg | ccatagctcg | tgcccttggt | agacagcctc | atattttgct | tttggatgaa | 3600 |
| | gccacgtcag | ctctggatac | agaaagtga | aaggttgtcc | aagaagccct | ggacaaagcc | 3660 |
| | agagaaggcc | gcacctgcat | tgtgattgct | caccgcctgt | ccaccatcca | gaatgcagac | 3720 |

ttaatagtgg tgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780
gcacagaaaag gcatctatctt ttcaatggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

- 5 <210> 31
<211> 1318
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- 10 <300>
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
<310> XM009232
- <400> 31
- 15 atgggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagcctct 60
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120
ctgggacagg acctctgcag gaccacgac gtgctgctgt gggagaagg agaagagctg 180
gagctgggtg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300
20 ggcaactctg gccgggctgt cacttattcc cgaagccgtt acctogaatg catttcctgt 360
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420
gaagaacagt gcctggatgt ggtgacccac tggatccagg aagggtgaaga agggcgctca 480
aaggatgacc gccacctcgc tggctgtggc taccttcccg gctgcccggg ctccaatggt 540
ttccacaaca acgacacctt ccacttcctg aaatgctgca acaccacaa atgcaacgag 600
25 ggccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660
gggaacagca ccatggatg ctctctgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact caccgaaccga aaaaccaaag ctatatgtga 780
agaggctgtg caaccgctc aatgtgcaa catgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840
aaccacattg atgtctcctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgct 900
30 cagtaccgca gtggggctgc tcctcagcct ggccctgcc atctcagcct caccatcacc 960
ctgctaataa ctgccagact gtggggaggc actctcctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020
cctctctgcc ctggttgat ccgggggacc cctttgccct tccctcggct cccagcccta 1080
cagacttgct gtgtgacctc aggcagtggt gccagcctct ctgggcctca gttttccag 1140
ctatgaaaac agctatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200
35 cgtgggcca tgggagagct cttgttatta ttaatatgtg tgccgctgtt gtgtgtgtgt 1260
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgtg 1318
- <210> 32
40 <211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- <300>
45 <302> Bak
<310> U16811
- <400> 32
- 50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgcc 60
tctgcttctg aggagcaggt agcccaggac acagaggagg ttttccgag ctacgttttt 120
taccgcatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagtcc agaccatgtt gcagacctg 300
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaccaaga ttgccaccag cctgtttgag 360
55 agtggcatca attggggccg tgtggtggct cttctgggct tcggctaccg tctggcccta 420
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgaccgcctt cgtggtcgac 480
ttcatgctgc atcactgcat tgcccgtgg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
ctgaacttgg gcaatggtcc catctgaac gtgctggtgg ttctgggtgt ggttctgtt 600
60 ggccagtttg tggtagaag attcttcaaa tcata 636
- <210> 33

<211> 579
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> Bax alpha
<310> L22473

<400> 33
10 atggacgggt ccggggagca gccagagggc ggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg cccttttgct tcaggggttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
gaggcaccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
gagtgtctca agcgcatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
15 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtgcccttt totactttgc cagcaaactg 360
gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggacggc 480
ctcctctcct actttgggac gccacgtgg cagaccgtga ccatctttgt ggcgggagtg 540
ctcaccgcct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

20
<210> 34
<211> 657
<212> DNA
25 <213> Homo sapiens

<300>
<302> Bax beta
<310> L22474

30
<400> 34
atggacgggt ccggggagca gccagagggc ggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg cccttttgct tcaggggttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
gaggcaccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
35 gagtgtctca agcgcatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtgcccttt totactttgc cagcaaactg 360
gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480
40 ctcctcaagc ctcctcacc ccaccaccgc gccctacca ccgccctgc cccaccgtcc 540
ctgccccccg ccaactcctct gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtggtgccct 600
ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgcgt tttccttacg tgtctga 657

45 <210> 35
<211> 432
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> Bax delta
<310> U19599

<400> 35
55 atggacgggt ccggggagca gccagagggc ggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg cccttttgct tcaggggatg attgcccgg tggacacaga ctccccccga 120
gaggcttttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggcccg 180
gttgctgccc ttttctactt tgccagcaaa ctggtgctca aggccctgtg caccaaggtg 240
ccggaactga tcagaaccat catgggctgg acattggact toctccggga gcggctgttg 300
60 ggctggatcc aagaccaggg tgggtgggac ggccctctct cctactttgg gacgcccacg 360
tggcagaccg tgaccatctt tgtggcggga gtgctcaccg cctcgctcac catctggaag 420
aagatgggct ga 432

<210> 36
<211> 495
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> Bax epsolin
10 <310> AF007826

<400> 36
atggacgggt ccggggagca gcccagaggc ggggggcccc ccagctctga gcagatcatg 60
15 aagacagggg cccttttgc tccagggttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
gaggcaccgc agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
gagtgtctca agcgcacgcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
gccgcccgtg acacagactc ccccagagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
tctgacggga acttcaactg gggccgggtt gtccgcccct tctactttgc cagcaaactg 360
gtgctcaagg ctggcgtgaa atggcgtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
aggtgccgga actga 495

<210> 37
25 <211> 582
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
30 <302> bcl-w
<310> U59747

<400> 37
35 atggcgaccc cagcctcggc cccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60
aagctgaggg agaaggggta tgtctgtgga gctggccccg gggagggccc agcagctgac 120
ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgcgtt ccggcgcacc 180
ttctctgacg tggcggctca gctgcatgtg accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240
cagggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300
gtctttgggg ctgcaactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actgggtggg 360
40 caagtgcagg agtggatggt ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420
agtgggggct gggcggagtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgcgg 480
cgtctgcggg aggggaactg ggcacatcag aggacagtgc tgacgggggc cgtggcactg 540
ggggccctgg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582

45

<210> 38
<211> 2481
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> HIF-alpha
<310> U22431

55 <400> 38
atggagggcg ccggcgggcg gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcac ttgataaggc ctctgtgatg 180
aggcttacca tcagctatgt gcgtgtgagg aaacttctgg atgctgggtg ttggatatt 240
60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatgtga aagccttggg ttgttttgtt 300
atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatctctg ataatgtgaa caatacatg 360
ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

```

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaaaga 480
caaaacacac agcgaagcct ttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaaga 540
actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcact gcacaggcca cattcacgta 600
tatgatacca acagtaacca acctcagtgt ggggtataaga aaccacctat gacctgcttg 660
5 gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccca tcaaatattg aaattccttt agatagcaag 720
actttcctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttaggccgct caatttatga atattatcat 840
gctttggact ctgatcatct gaccaaact catcatgata tgtttactaa aggacaagtc 900
accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agaggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960
10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
gttgtgagtg gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgc 1080
cttaaaccgg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
gaagatacaa gtagcctctt tgacaaactt aagaaggaac ctgatgcttt aactttgctg 1200
gccccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260
15 gatgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgctccc ctcacccaac 1320
gaaaaattac agaataataa tttggcaatg tctccattac ccaccgctga aacgccaaag 1380
ccacttcgaa gtagtgctga ccctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgcccaga ttcaggatca gacacctag 1500
ccttccgatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560
20 ttttatgtgg atagtgatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620
gctgaagaca cagaagcaaa gaaccattt tctactcagg acacagattt agacttggag 1680
atggttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt tacgttcttt cgatcagttg 1740
tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtcctcaaag cacagttaca 1800
gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaata ccaccactac cactgccacc 1860
25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgatggaag acattaaaat attgattgca 1920
tctccatctc ctacccacat acataaagaa actactagtg ccacatcatc accatataga 1980
gatactcaaa gtcggacagc ctcaccaaac agagcaggaa aaggagtcac agaacagaca 2040
gaaaaatctc atccaagaag ccctaacgtg ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100
gttccctgagg aagaactaaa tccaaagata ctactttgc agaattgctca gagaaagcga 2160
30 aaaatggaac atgatggttc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
ccagacgatc atgcagctac tacatcactt tcttggaaac gtgtaaaagg atgcaaatct 2280
agtgaacaga atggaatgga gcaaaaagac attattttta taccctctga tttagcatgt 2340
agactgctgg gccaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
gaagttaatg cctctataca aggcagcaga aacctactgc aggggtgaaga attactcaga 2460
35 gctttggatc aagttaactg a
2481

```

<210> 39

<211> 481

40 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> ID1

45 <310> X77956

<400> 39

```

atgaaagtgc ccagtggcag caccgccacc gccgccgagg gccccagctg cgcgctgaag 60
gccggcaaga cagcgagcgg tgcgggcgag gtggtgcgct gtctgtctga gcagagcgtg 120
50 gccatctcgc gctgccgggg cgccggggcg cgctgcctg ccctgctgga cgagcagcag 180
gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tgttactcac gcctcaagga gctggtgcc 240
accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagatc tccagcacgt catcgactac 300
atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cgggggccga 360
gggctgccgg tccgggctcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
55 gaggcgcat gcgttcctgc ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatggt gaaaaaaaaa 480
a
481

```

<210> 40

<211> 110

60 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>
<302> ID2B
<310> M96843
5
<400> 40
tgaaagcctt cagtccegtg aggtccatta ggaaaaacag cctgttggac caccgcctgg 60
gcattctcca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110
10
<210> 41
<211> 486
<212> DNA
<213> Homo sapiens
15
<300>
<302> ID4
<310> Y07958
20
<400> 41
atgaaggcgg tgagcccggt gcgcccctcg ggccgcaagg cgccgtcggg ctgcggcggc 60
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120
gcggcggcgg cggcggcggc agcgcgctgt aaggcgggcg aggcggcggc cgacgagccg 180
gcgctgtgcc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgaggag gctgggtgcc 240
25 accatcccg ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tategactac 300
atcctggacc tgcagctggc gctggagacg caccggggcc tgctgaggca gccaccaccg 360
cccgcgccgc cacaccaccc ggccggggacc tgtccagccg cgccgcccgc gaccccgctc 420
actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480
cgctga 486
30
<210> 42
<211> 462
<212> DNA
35 <213> Homo sapiens
<300>
<302> IGF1
<310> NM000618
40
<400> 42
atgggaaaaa tcagcagctc tccaacccaa ttatttaagt gctgcttttg tgatttcttg 60
aagggtgaaga tgcacaccat gtccctcctc catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120
accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctgggtggat 180
45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagccac aggggtatggc 240
tccagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300
gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaagtc agctcgctct 360
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
50 gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462
<210> 43
<211> 591
<212> DNA
55 <213> Homo sapiens
<300>
<302> PDGFA
<310> NM002607
60
<400> 43
atgaggacct tggcttgccg gctgctcctc ggctgcggat acctcgccca tgttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgaggtgatc gagaggettg cccgcagtca gatccacagc 120
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180
 accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccagagaa gcggcccctg 240
 5 cccattcggga ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300
 gtcatttacg agattcctcg gagtcaggtc gaccccacgt ccgccaactt cctgatcttg 360
 cccccgtgcg tggagggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgtc aaggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480
 aagccaaaat taaaagaagt ccaggtgagg ttagaggagc atttggagtg cgctcgcg 540
 10 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgaggtg a 591

<210> 44
 <211> 528
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRA
 <310> XM003568

20 <400> 44
 atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatgggtgaa atgctggaac 60
 agtgagccgg agaagagacc ctctttttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120
 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcctgaa gagtgacat 180
 25 cctgctgtgg cacgcatgcy tgtggactca gacaatgcat acattgggtg cacctacaaa 240
 aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtgggtctg atgagcagag actgagcgct 300
 gacagtggct acatcattcc tctgcctgac attgaccctg tccctgagga ggaggacctg 360
 ggcaagagga acagacacag ctgcgagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420
 agcagttcca cttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480
 30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tccgtgaa 528

<210> 45
 <211> 1911
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRB
 40 <310> XM003790

<400> 45
 atgcggcttc cgggtgcat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60
 45 ctctgtttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tctgcacacc cccggggcca 120
 gagcttgtcc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccggtg 180
 gtgtgggaac ggatgtccca ggagccccca caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240
 ttctccagcg tctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300
 acccacaatg actcccgtgg actggagacc gatgagcgga aacggctcta catctttgtg 360
 ccagatccca ccgtgggctt cctcccta at gatgccgagg aactattcat ctttctcacg 420
 50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggt ggtgacactg 480
 caccagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtcccctatg atcaccaacg tggcttttct 540
 ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggaggtggat 600
 tctgatgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660
 gtgcagactg tgggtccgcca ggggtgagaac atcacctca tgtgcattgt gatcggaat 720
 55 gaggtggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggaggct ggtggagccg 780
 gtgactgact tcctcttggga tatgccttac cacatccgct ccatcctgca catccccagt 840
 gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgt gaatgacct 900
 caggatgaaa aggccatcaa catcaccgtg gttgagagcg gctacgtgcy gctcctggga 960
 gaggtgggca cactacaatt tgcgtgagct catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020
 60 gaggcctacc caccgcccac tctcctgtgg ttcaaagaca accgcaccct gggcgactcc 1080
 agcgtggcg aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccggta tgtgtcagag 1140
 ctgacactgg ttgcgtgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcy ggccttccat 1200

5 gaggatgctg aggtccagct ctccttccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgtg 1260
 gagctaagt agagccaccc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
 atgccccagc cgaacatcat ctggtctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380
 ctgcccggca cgtgctggg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
 acgtactggg aggaggagca ggagtttgag gtggtgagca cactgctgt gcagcacgtg 1500
 gatcgccac tgtcgggtgc ctgcacgctg cgcaacgctg tgggccagga cagcgaggag 1560
 gtcacgtgg tgccacactc cttgcccttt aagggtgggtg tgatctcagc catcctggcc 1620
 ctggtgggtgc tcacatcat ctccttcatc atcctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680
 10 cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
 tacgtggacc ccatgcagct gccctatgac tccacgtggg agctgcccgc ggaccagctt 1800
 gtgctgggac gcaccctcgg ctctggggcc tttgggcagg tgggtggaggc caggttcat 1860
 ggctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggccgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46
 <211> 1176
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFbeta1
 <310> NM000660

25 <400> 46
 atgccgccct ccgggctgcg gctgctgccc ctgctgtac cgctgctgtg gctactgggtg 60
 ctgacgctg gcccgccggc cgcgggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
 gtgaagcga agcgcatcga ggccatccgc ggccagatcc tgtccaagct gcggctcgcc 180
 agccccccga gccaggggga ggtgcccgcc ggcccgtgc ccgaggccgt gctcgccctg 240
 30 tacaacagca cccgcgaccg ggtggccggg gagagtgcag aaccggagcc cgagcctgag 300
 gccgactact acgccaagga ggtcaccgcg gtgctaattg tggaaacca caacgaaatc 360
 tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
 cgagaagcgg tacctgaacc cgtgttgctc tcccgggcag agctgctgt gctgaggagg 480
 ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
 cgatacctca gcaaccggct gctggcacc agcgactcgc cagagtgggt atcttttgat 600
 35 gtcaccggag ttgtgcggca gtggttgagc cgtggagggg aaattgaggg ctttcgcctt 660
 agcgccact gtcctgtga cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720
 actaccggc gccgaggtga cctggccacc attcatggca tgaaccggcc tttcctgctt 780
 ctcatggcca ccccgctgga gagggcccag catctgcaa gctcccggca ccgcccagcc 840
 ctggacacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgctgctg gcagctgtac 900
 40 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggg ctaccatgcc 960
 aacttctgcc tcgggcccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggct 1020
 ctggccctgt acaaccagca taaccggggc gcctcgccgg cgcctgctg cgtgcccag 1080
 gcgctggagc cgtgcccac cgtgtactac gtgggcgca agcccaaggg ggagcagctg 1140
 45 tccaacatga tcgtgcgctc ctgcaagtgc agctga 1176

<210> 47
 <211> 1245
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> TGFbeta2
 <310> NM003238

55 <400> 47
 atgcactact gtgtgctgag cgcttttctg atcctgcac tggtcacggc cgcgctcagc 60
 ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagttcatgc gcaagaggat cgaggcgatc 120
 60 cgcgggcaga tcttgagcaa gctgaagctc accagtcccc cagaagacta tctgagccc 180
 gaggaagtcc ccccgagggt gatttccatc tacaacagca ccagggaact gctccaggag 240
 aaggcgagcc ggaggggcgc cgcctgcgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgcc 300
 aaggagggtt acaaaataga catgccgccc ttcttcccct ccgaaaatgc catcccgcc 360

5 actttctaca gaccctactt cagaattggt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
 gcttccaatt tgggtgaaagc agagttcaga gtctttcggt tgcagaaccc aaaagccaga 480
 gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
 acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600
 10 ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
 aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtaccat ctaataatta catcatccca 720
 aataaaaagt aagaactaga agcaagattt gcagggtattg atggcacctc cacatatacc 780
 agtgggtgatc agaaaactat aaagtccact agggaaaaaa acagtgggaa gaccccat 840
 ctcttgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa ccggcggaag 900
 15 aagcgtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
 ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtggaaat ggatacacga acccaaagg 1020
 tacaatgcca acttctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080
 agcagggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tccttgctgc 1140
 gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200
 20 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

<210> 48

<211> 1239

20 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> TGFbeta3

25 <310> XM007417

<400> 48

30 atgaagatgc acttgcaaag ggctctgggtg gtcctggccc tgctgaactt tgccacggtc 60
 agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagaggggtg 120
 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctccaggctca ccagccccc tgagccaacg 180
 gtgatgacct acgtccccta tcaggctctg gccctttaca acagcaccgc ggagctgctg 240
 gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcacccagg aaaacaccga gtcggaatac 300
 tatgccaaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcggagca caacgaactg 360
 35 gctgtctgcc ctaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctcaagtggag 420
 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgccgggtgcc caaccccgagc 480
 tctaagcggg atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttccggccaga tgagcacatt 540
 gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgcccacac ggggcactgc cgagtggctg 600
 tcctttgatg tcaactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
 40 ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac accttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
 aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780
 cgtggagatc tggggcgccct caagaagcag aaggatcacc acaacctca tctaactctc 840
 atgatgattc cccacacccg gctcgacaac ccgggcccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
 gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960
 45 tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020
 gccaaacttct gctcaggccc ttgccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
 gtgctgggac tgtacaacac tctgaaccct gaagcatctg cctcgccctg ctgcgtgccc 1140
 caggacctgg agcccctgac catcctgtac tatgttggga ggacccccaa agtggagcag 1200
 ctctccaaca tgggtggtgaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

50 <210> 49

<211> 1704

<212> DNA

<213> Homo sapiens

55

<300>

<302> TGFbetaR2

<310> XM003094

60 <400> 49

atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tcgtcctgtg gacgcgtatc 60
 gccagcacga tcccaccgca cgttcagaag tcggttaata acgacatgat agtcaactgac 120

5 aacaacggtg cagtcaagtt tccacaactg tgtaaathtt gtgatgtgag attttccacc 180
 tgtgacaacc agaaatcctg catgagcaac tgcagcatca cctccatctg tgagaagcca 240
 caggaggtct gtgtggctgt atggagaaaag aatgacgaga acataaact agagacagtt 300
 tgccatgacc ccaagctccc ctaccatgac tttattctgg aagatgctgc ttctccaaag 360
 10 tgcattatga agggaaaaaa aaagcctggt gagactttct tcatgtgttc ctgtagctct 420
 gatgagtga atgacaacat catcttctca gaagaatata acaccagcaa tcctgacttg 480
 ttgctagtca tatttcaagt gacaggcatc agcctcctgc caccactggg agttgcccata 540
 tctgtcatca tcatcttcta ctgctaccgc gtttaaccggc agcagaagct gagttcaacc 600
 tgggaaaccg gcaagacgcg gaagctcatg gagttcagcg agcactgtgc catcatcctg 660
 15 gaagatgacc gctctgacat cagctccacg tgtgccaaca acatcaacca caacacagag 720
 ctgctgcccc ttgagctgga caccctggtg gggaaagggtc gctttgctga ggtctataag 780
 gccaaagctga agcagaacac ttcagagcag tttgagacag tggcagtcaa gatctttccc 840
 tatgaggagt atgcctcttg gaagacagag aaggacatct tctcagacat caatctgaag 900
 20 catgagaaca tactccagtt cctgacggct gaggagcggg agacggagtt ggggaaacaa 960
 tactggctga tcaccgcctt ccacgccaag ggcaacctac aggagtacct gacgcggcat 1020
 gtcatcagct gggaggacct gcgcaagctg ggcaagctccc tcgcccgggg gattgctcac 1080
 ctccacagtg atcacactcc atgtgggagg cccaagatgc ccatcgtgca caggagacctc 1140
 aagagctcca atatcctcgt gaagaacgac ctaacctgct gcctgtgtga ctttgggctt 1200
 25 tccctgcgtc tggaccctac tctgtctgtg gatgacctgg ctaacagtgg gcaggtggga 1260
 actgcaagat acatggctcc agaagtccta gaatccagga tgaatttgga gaatgttgag 1320
 tccttcaagc agaccgatgt ctactccatg gctctggtgc tctgggaaat gacatctcgc 1380
 tgtaatgcag tgggagaagt aaaagattat gagcctccat ttggttccaa ggtgcgggag 1440
 caccctctgt tcgaaagcat gaaggacaac caggttgagag atcgaggcg accagaaatt 1500
 30 cccagcttct ggctcaacca ccagggcatc cagatgggtg gtgagacgtt gactgagtgc 1560
 tgggaccacg acccagaggc ccgtctcaca gccagtggtg tggcagaacg cttcagtgag 1620
 ctggagcatc tggacaggct ctcggggagg agctgctcgg aggagaagat tcctgaagac 1680
 ggctccctaa acactaccaa atag 1704

30 <210> 50
 <211> 609
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> TGFbeta3
 <310> XM001924

40 <400> 50
 atgtctcatt acaccattat tgagaatatt tgcctaaag atgaatctgt gaaattctac 60
 agtcccaaga gagtgcactt tccatcccc caagctgaca tggataagaa gcgattcagc 120
 tttgtcttca agcctgtctt caacacctca ctgctcttcc tacagtgtga gctgacgtg 180
 tgtacgaaga tggagaagca cccccagaag ttgcctaaagt gtgtgcctcc tgacgaagcc 240
 45 tgcacctcgc tggacgcctc gataatctgg gccatgatgc agaataagaa gacgttccact 300
 aagccccttg ctgtgatcca ccatgaagca gaatctaaag aaaaagggtcc aagcatgaag 360
 gaaccaaata caatttctcc accaattttc catgggtctgg acaccctaac cgtgatgggc 420
 attgcgtttg cagcctttgt gatcggagca ctctgacgg gggccttgtg gtacatctat 480
 tctcacacag gggagacagc aggaaggcag caagtcccca cctccccgcc agcctcggaa 540
 50 aacagcagtg ctgcccacag catcggcagc acgcagagca cgccttgctc cagcagcagc 600
 acggcctag 609

55 <210> 51
 <211> 3633
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> EGFR
 <310> X00588

<400> 51

| | | | | | | | |
|----|--------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|------|
| | atgcgaccct | ccgggacggc | cggggcagcg | ctcctggcgc | tgctggctgc | gctctgcccg | 60 |
| | gcgagtcggg | ctctggagga | aaagaaagtt | tgccaaggca | cgagtaacaa | gctcacgcag | 120 |
| | ttgggcactt | ttgaagatca | ttttctcagc | ctccagagga | tggtcaataa | ctgtgagggtg | 180 |
| | gtccttggga | atttggaat | tacctatgtg | cagaggaatt | atgatctttc | cttcttaaag | 240 |
| 5 | accatccagg | aggtggctgg | ttatgtcctc | attgccctca | acacagtggg | gcgaattcct | 300 |
| | ttggaaaacc | tgcatatcat | cagaggaat | atgtactacg | aaaattccta | tgcttagca | 360 |
| | gtccttatcta | actatgatgc | aaataaaacc | ggactgaagg | agctgcccac | gagaaattta | 420 |
| | caggaaatcc | tgcatggcgc | cgtgcggttc | agcaacaacc | ctgccctgtg | caacgtggag | 480 |
| | agcatccagt | ggcgggacat | agtcagcagt | gactttctca | gcaacatgtc | gatggacttc | 540 |
| 10 | cagaaccacc | tgggcagctg | ccaaaagtgt | gatccaagct | gtcccaatgg | gagctgctgg | 600 |
| | gggtgcaggag | aggagaactg | ccagaaactg | acaaaaatca | tctgtgccc | gcagtgtctc | 660 |
| | gggcgctgcc | ttggcaagtc | cccagtgac | tgctgccaca | accagtgtgc | tgccagctgc | 720 |
| | acaggccccc | gggagagcga | ctgcctgggc | tgccgcaaat | tccgagacga | agcccagctg | 780 |
| | aaggacacct | gccccccact | catgtctctac | aacccccacca | cgtaccagat | ggatgtgaac | 840 |
| 15 | cccaggggca | aatacagctt | tggtgccacc | tgctgaaga | agtgtccccg | taattatgtg | 900 |
| | gtgacagatc | acggctcgtg | cgtccgagcc | tggtggggccg | acagctatga | gatggaggaa | 960 |
| | gacggcgtcc | gcaagtgtaa | gaagtgcgaa | gggccttgcc | gcaaagtgtg | taacggaata | 1020 |
| | gggtattgggtg | aatttaaaga | ctcactctcc | ataaatgcta | cgaatattaa | acacttcaaa | 1080 |
| | aactgcacct | ccatcagtg | cgatctccac | atcctgccgg | tgccatttag | gggtgactcc | 1140 |
| 20 | ttcacacata | ctcctcctct | ggatccacag | gaactggata | ttctgaaaac | cgtaaggaa | 1200 |
| | atcacagggt | ttttgtgat | tcaggcttgg | cctgaaaaca | ggacggacct | ccatgccttt | 1260 |
| | gagaacctag | aaatcatatc | cggcaggacc | aagcaacatg | gtcagttttc | tcttgacgtc | 1320 |
| | gtcagcctga | acataacatc | cttgggatta | cgctccctca | aggagataag | tgatggagat | 1380 |
| | gtgataattt | caggaaacaa | aaattttgtg | tatgcaaata | caataaactg | gaaaaaactg | 1440 |
| 25 | tttgggacct | ccggtcagaa | aacccaaatt | ataagcaaca | gaggtgaaaa | cagctgcaag | 1500 |
| | gccacaggcc | aggtctgcc | tgcttgtg | tcccccgagg | gctgctgggg | cccggagccc | 1560 |
| | agggactg | tctcttgccg | gaatgtcagc | cgaggcagg | aatgcgtgga | caagtgcagg | 1620 |
| | cttctggagg | gtgagccaag | ggagtttgtg | gagaactctg | agtgcataca | gtgccacca | 1680 |
| | gagtgctctg | ctcaggccat | gaacatcacc | tgacaggac | ggggaccaga | caactgtatc | 1740 |
| 30 | cagtgtgccc | actacattga | cggccccac | tgctcaaga | cctgcccggc | aggagtcatg | 1800 |
| | ggagaaaaca | acaccctggt | ctggaagtac | gcagacgcg | gccatgtgtg | ccactgtgtc | 1860 |
| | catccaaact | gcacctacgg | atgcactggg | ccaggctctt | aaggctgtcc | aacgaatggg | 1920 |
| | cctaagatct | ctgccatcgc | cactgggatg | gtgggggccc | tctcttgtc | gctgggtggg | 1980 |
| | ggcctgggga | tgggcctctt | catgcgaagg | cgccacatcg | ttcggaagcg | cacgctgcgg | 2040 |
| 35 | aggctgctgc | aggagaggga | gcttgtggag | cctcttacac | ccagtggaga | agctcccaac | 2100 |
| | caagctctct | tgaggatctt | gaaggaaact | gaattcaaaa | agatcaaagt | gctgggctcc | 2160 |
| | gggtgcgttcg | gcacggtgta | taagggaact | tggtatcccag | aaggtagaga | agttaaaatt | 2220 |
| | cccgtogcta | tcaaggaatt | aagagaagca | acatctccga | aagccaacaa | ggaaatcctc | 2280 |
| | gatgaagcct | acgtgatggc | cagcgtggac | aacccccacg | tggtccgctc | gctggctcatc | 2340 |
| 40 | tgctcacct | ccaccgtgca | actcatcag | cagctcatgc | ccttcggctg | cctcctggac | 2400 |
| | tatgtccggg | aacacaaaga | caatattggc | tcccagtagc | tgctcaactg | gtgtgtgcag | 2460 |
| | atcgcaaaag | gcatgaacta | cttggaggac | cgtcgcttgg | tgaccgcgga | cctggcagcc | 2520 |
| | aggaacgtac | tggtgaaaac | accgcagcat | gtcaagatca | cagattttgg | gctggccaaa | 2580 |
| 45 | ctgctgggtg | cggaaagaga | agaataccat | gcagaaggag | gcaaagtggc | tatcaagtgg | 2640 |
| | atggcattgg | aatcaatttt | acacagaatc | tataccacc | agagtgatgt | ctggagctac | 2700 |
| | ggggtgaccg | tttgggagtt | gatgaccttt | ggatccaagc | catatgacgg | aatccctgcc | 2760 |
| | agcgagatct | cctccatcct | ggagaaagga | gaacgcctcc | ctcagccacc | catatgtacc | 2820 |
| | atcgatgtct | acatgatcat | ggtcaagtgc | tggtgatag | acgcagatag | tcgcccagag | 2880 |
| | ttccgtgagt | tgatcatcga | attctccaaa | atggcccag | accccagcg | ctacctgtc | 2940 |
| 50 | attcaggggg | atgaaagaat | gcattttgcca | agtcctacag | actccaactt | ctaccgtgcc | 3000 |
| | ctgatggatg | aagaagacat | ggacgacgtg | gtggatgccg | acgagtacct | catcccacag | 3060 |
| | cagggtctct | tcagcagccc | ctccacgtca | cggactcccc | tcttgagctc | tctgagtgc | 3120 |
| | accagcaaca | attccaccgt | ggcttgcat | gatagaaatg | ggctgcaaag | ctgtcccatc | 3180 |
| | aaggaagaca | gcttcttgca | gcgatacagc | tcagacccca | caggcgctt | gactgaggac | 3240 |
| 55 | agcatagacg | acaccttct | cccagtgctg | gaatacataa | accagtcctg | tcccacaaag | 3300 |
| | cccgtgggt | ctgtgcagaa | tctgtctat | cacaatcagc | ctctgaacc | cgcgcccagc | 3360 |
| | agagaccac | actaccagga | ccccacagc | actgcagtgg | gcaaccccg | gtatctcaac | 3420 |
| | actgtccagc | ccacctgtgt | caacagcaca | ttcgacagcc | ctgcccactg | ggcccagaaa | 3480 |
| | ggcagccacc | aaattagcct | ggacaacctt | gactaccagc | aggacttctt | tcccagggaa | 3540 |
| 60 | gccaagccaa | atggcatctt | taagggtctc | acagctgaaa | atgcagaata | cctaaggggtc | 3600 |
| | gcgccacaaa | gcagtgaatt | tattggagca | tga | | | 3633 |

<210> 52
<211> 3768
<212> DNA
5 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ERBB2
10 <310> NM004448

<400> 52
atggagctgg cggccttggt cgcctggggg ctctctctcg cctctcttgc ccccgagacc 60
gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccag 120
15 acccacctgg acatgctccg ccacctctac cagggctgcc aggtgggtgca gggaaacctg 180
gaactcacct acctgcccac caatgccagc ctgtccttcc tgcaggatat ccaggaggtg 240
cagggctacg tgctcatcgc tcacaaccaa gtgaggcagg tcccactgca gaggctgcgg 300
attgtgcgag gcaccagct ctttgaggac aactatgccc tggccgtgct agacaatgga 360
gaccgcgtga acaataccac cctgtcaca ggggctccc caggaggcct gcgggagctg 420
20 cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaag ggagggtct tgatccagcg gaacccccag 480
ctctgctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540
ctcacactga tagacaccaa ccgctctcgg gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600
ggctcccgtg gctggggaga gaggctctgag gattgtcaga gcctgacgag cactgtctgt 660
gcccgtgggt gtgcccgtg caaggggcca ctgcccactg actgctgcca tgagcagtgt 720
25 gctgcccgtg gcacggggccc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780
agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctggtcacct acaacacaga caggtttgag 840
tccatgcccc atcccagggg ccggtatata ttccggccca gctgtgtgac tgcctgtccc 900
tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcacctctg tctgccccct gcacaaccaa 960
gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga 1020
30 gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagagggtg gggcagttac cagtgcctat 1080
atccaggagt ttgctggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc 1140
tttgatgggg acccagcctc caacactgcc ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200
gagactctgg aagagatcac aggttaccta tacatctcag catggccgga cagcctgcct 1260
gacctcagcg tcttcagaa cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320
35 tactcgctga ccctgcaagg gctgggcata agctggctgg ggctgagctc actgagggaa 1380
ctgggcagtg gactggccct catccaccat aacacccacc tctgcttctg gcacacggtg 1440
ccctgggacc agctctttcg gaaccgcgac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500
gaggacgagt gtgtgggcca gggcctggcc tgccaccagc tgtgcgcccg agggcactgc 1560
tggggtccag ggcccaccca gtgtgtcaac tgcagcagat tccctcgggg ccaggagtgc 1620
40 gtggaggaat gccgagtact gcaggggctc ccaggaggat atgtgaatgc caggcactgt 1680
ttgcccgtgc accctgagtg tcagcccagc aatggctcag tgacctgttt tggaccggag 1740
gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc ccttctgctg gggccgctgc 1800
cccagcgggtg tgaacctga cctctcctac atgcccactc ggaagtttcc agatgaggag 1860
ggcgcatgcc agccttgccc catcaactgc accactcct gtgtggacct ggatgacaag 1920
45 ggctgccccg ccgagcagag agccagccct ctgacgtcca tctctctg ggtggttggc 1980
attctgctgg tcgtggtctt gggggtggtc tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag 2040
aagatccgga agtacacgat gcgggagact ctgcaggaaa cggagctggt ggagccgctg 2100
acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg cagatgcgga tcctgaaaga gacggagctg 2160
aggaaggtga aggtgcttgg atctggcgct tttggcacag tctacaaggg catctggatc 2220
50 cctgatgggg agaattgtga aattccagtg gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc 2280
ccaaagacca acaaagaaat cttagacgaa gcatacgtg tggctggtgt gggctcccca 2340
tatgtctccc gccttctggg catctgcttg acatccacgg tgcagctggt gacacagctt 2400
atgccctatg gctgcctctt agaccatgct cgggaaaacc gcggacgcct gggctcccag 2460
gacctgctga actggtgtat gcagattgcc aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg 2520
ctcgtaacaa gggacttggc cgctcggaac gtgctggtca agagtcccaa ccatgtcaaa 2580
55 attacagact tcgggctggc tcggctgctg gacattgacg agacagagta ccatgacgat 2640
gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg ctggagtcca ttctccgccc gcggttcacc 2700
caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc 2760
aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg 2820
ctgccccagc ccccatctg caccattgat gtctacatga tcatggtaaa atgttggatg 2880
60 attgactctg aatgtcggcc aagattccgg gagtgggtgt ctgaattctc ccgcatggcc 2940
agggaccccc agcgtcttgt ggtcatccag aatgaggact tgggcccagc cagtcccttg 3000
gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060

| | | | | | | | |
|----|--------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|------------|------|
| | gaggagatatic | tgggtaccacca | gcaggggcttc | ttctgtgccag | accctgccccc | gggcgctggg | 3120 |
| | ggcatgggtcc | accacaggcca | ccgcagctca | tctaccagga | gtggcggtgg | ggacctgaca | 3180 |
| | ctaggggctgg | agccctctga | agaggaggcc | cccagggtctc | cactggcacc | ctccgaagg | 3240 |
| 5 | gctgggctccg | atgtatttga | tgggtgacctg | ggaatggggg | cagccaagg | gctgcaaagc | 3300 |
| | ctccccacac | atgaccccg | ccctctacag | cggtagctg | aggaccccac | agtaccctg | 3360 |
| | ccctctgaga | ctgatggcta | cgttgccccc | ctgacctgca | gccccagcc | tgaatatgtg | 3420 |
| | aaccagccag | atgttcggcc | ccagccccc | tgcggcgag | aggccctct | gcctgctgcc | 3480 |
| | cgacctgctg | gtgccactct | ggaaagggcc | aagactctct | ccccaggga | gaatggggtc | 3540 |
| 10 | gtcaaagacg | tttttgctt | tgggggtgcc | gtggagaacc | ccgagtaact | gacacccag | 3600 |
| | ggaggagctg | ccccctcagc | ccaccctct | cctgccttca | gcccagcctt | cgacaacctc | 3660 |
| | tattactggg | accaggaccc | accagagcgg | ggggctccac | ccagcactct | caaagggaca | 3720 |
| | cctacggcag | agaaccacga | gtacctgggt | ctggagctgc | cagtgtga | | 3768 |
| 15 | <210> 53 | | | | | | |
| | <211> 1986 | | | | | | |
| | <212> DNA | | | | | | |
| | <213> Homo sapiens | | | | | | |
| 20 | <300> | | | | | | |
| | <302> ERBB3 | | | | | | |
| | <310> XM006723 | | | | | | |
| | <400> 53 | | | | | | |
| 25 | atgcacaact | tcagtgtttt | ttccaatttg | acaaccattg | gaggcagaag | cctctacaac | 60 |
| | cggggcttct | cattgtttgat | catgaagaac | ttgaatgtca | catctctggg | cttccgatcc | 120 |
| | ctgaaggaaa | ttagtgtctg | gcgtatctat | ataagtgcc | ataggcagct | ctgctaccac | 180 |
| | cactctttga | actggaccac | ggtgcttcgg | gggcctacgg | aagagcgact | agacatcaag | 240 |
| 30 | cataatcggc | cgcgagaga | ctgcgtggca | gagggcaag | tgtgtgacct | actgtgctcc | 300 |
| | tctgggggat | gctggggccc | aggccctggt | cagtgtctgt | cctgtcgaaa | ttatagccga | 360 |
| | ggagggtgtct | gtgtgaccca | ctgcaacttt | ctgaatggg | agcctcgaga | atttgcccat | 420 |
| | gagggcgaaat | gcttctcctg | ccaccggaa | tgccaacca | tggagggcac | tgccacatgc | 480 |
| | aatggctcgg | gctctgatac | ttgtgtctca | tgtgccatt | ttcgagatgg | gccccactgt | 540 |
| | gtgagcagct | gcccccatgg | agtccctaggt | gccaaaggcc | caatctacaa | gtaccagat | 600 |
| 35 | gttcagaatg | aatgtcggcc | ctgccatgag | aactgcaccc | aggggtgtaa | aggaccagag | 660 |
| | cttcaagact | gtttaggaca | aacactgggt | ctgatcgga | aaaccactct | gacaatggct | 720 |
| | ttgacagtga | tagcaggatt | gttagtgatt | ttcatgatgc | tgggcggcac | ttttctctac | 780 |
| | tggcgtgggc | gccggattca | gaataaaagg | gctatgaggg | gatacttgga | acggggtgag | 840 |
| | agcatagagc | ctctggaccc | cagtgagaag | gctaaacaa | tcttgccag | aatcttcaaa | 900 |
| 40 | gagacagagc | taaggaagct | taaagtgtct | ggctcgggtg | tctttggaac | tgtgcacaaa | 960 |
| | ggagtgtgga | tccctgaggg | tgaatcaatc | aagattccag | ctgtcattaa | agtcattgag | 1020 |
| | gacaagagtg | gacggcagag | ttttcaagct | gtgacagatc | atatgtctgg | cattggcagc | 1080 |
| | ctggaccatg | cccacattgt | aaggctgctg | ggactatgcc | cagggtcac | tctgcagctt | 1140 |
| | gtcactcaat | atttgctctc | gggttctctg | ctggatcatg | tgagacaaca | ccggggggca | 1200 |
| 45 | ctggggccac | agctgctgct | caactgggga | gtacaaaattg | ccaagggaat | gtactacctt | 1260 |
| | gaggacaatg | gtatgggtgca | tagaaaacctg | gctgcccga | acgtgctact | caagtcaccc | 1320 |
| | agtcaggttc | aggtggcaga | ttttgggtgtg | cgtgacctgc | tgctcctga | tgataagcag | 1380 |
| | ctgctataca | gtgaggccaa | gactccaatt | agtggtatgg | cccttgagag | tatccacttt | 1440 |
| | gggaaataca | cacaccagag | tgtatgtctg | agctatgggtg | tgacagtttg | ggagtgtatg | 1500 |
| 50 | accttcgggg | cagagcccta | tgcagggtga | cgattggctg | aagtaccaga | cctgctagag | 1560 |
| | aagggggagc | gggtggcaca | gccccagatc | tgcacaattg | atgtctacat | ggtgatggct | 1620 |
| | aagtgtttga | tgaattgga | ccaactctgc | ccaacttta | aagaactagc | caatgagttc | 1680 |
| | accaggatgg | cccagagacc | accacggtat | ctggtcataa | agagagagag | tgggcctgga | 1740 |
| | atagcccctg | ggccagagcc | ccatgggtctg | acaaacaaga | agctagagga | agtagagctg | 1800 |
| 55 | gagccagaac | tagacctaga | cctagacttg | gaagcagagg | aggacaacct | ggcaaccacc | 1860 |
| | acactgggct | ccgccctcag | cctaccagtt | ggaacactta | atcggccacg | tgggagccag | 1920 |
| | agccttttaa | gtccatcatc | tggatacatg | cccatgaacc | agggtaatct | tgggggtctt | 1980 |
| | ccttag | | | | | | 1986 |
| 60 | <210> 54 | | | | | | |
| | <211> 1437 | | | | | | |

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
5 <302> ERBB4
<310> XM002260

<400> 54
10 atgatgtacc tggagaaaag acgactcgtt catcggggatt tggcagcccg taatgtctta 60
gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gatttttgggc tagccagact cttggaagga 120
gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaatggat ggctctggag 180
tgtatacatt acaggaaatt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240
tgggaactga tgacctttgg aggaaaaccc tatgatggaa ttccaacgag agaaatccct 300
gattttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctccca tctgcactat tgacgtttac 360
15 atgggtcatgg tcaaatgttg gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taagggaactg 420
gctgctgagt tttcaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagttat tcagggtgat 480
gatcgtatga agcttccag tccaaatgac agcaagttct ttcagaatct cttggatgaa 540
gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gagtacttgg tccctcaggc tttcaacatc 600
ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660
20 agccctcctc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720
tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780
gctcctgttg cacagggtgc tactgtgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840
ctacgcaagc cagtggcacc ccatgtccaa gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900
gacccaccg tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaaggttac 960
25 atgactccta tgcgagacaa acccaaacaa gaatacctga atccagtga ggagaaccct 1020
tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatcccga atatcacaat 1080
gcatccaatg gtccacccaa ggccgaggat gagtatgtga atgagccact gtacctcaac 1140
acctttgcca acaccttggg aaaagctgag tacttgaaga acaacatact gtcaatgcca 1200
gagaaggcca agaaagcgtt tgacaaccct gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260
30 agcacccttc agcaccaga ctacctgcag gagtacagca caaaatattt ttataaacag 1320
aatggggcga tccggcctat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gttctccctg 1380
aagccaggca ctgtgctgcc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgtaa 1437

35 <210> 55
<211> 627
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <300>
<302> FGF10
<310> NM004465

<400> 55
45 atgtggaaat ggatactgac acattgtgcc tcagccttcc cccacctgcc cggctgctgc 60
tgctgctgct ttttgttgct gttcttggtg tcttccgtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120
ggtcaggaca tgggtgtcacc agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctctctcctt 180
tocagcgccg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240
aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300
50 accaagaagg agaactgcc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcggagtt 360
gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420
tatggctcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaaatgga 480
tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540
aatggaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaaacac ctctgctcac 600
55 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag 627

<210> 56
<211> 679
60 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF11
 <310> XM008660

5 <400> 56
 aatggcgcg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgag agccccgggg 60
 cagccggcgg gtgtcgggcg agcggcgcggt gtgtccccgc ggcaccaagt ccctttgcca 120
 gaagcagctc ctcctcctgc tgtccaaggt gcgactgtgc gggggggcgg ccgcgcggcc 180
 ggaccgcggc ccggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240
 10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
 cttcaccac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
 gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgctc tacagttcgc cgcatttcac 420
 agctgagtgt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480
 tctctaccgc cagcgtcgtt ctggccgggc ctggtacctc ggccctggaca aggggggcca 540
 15 ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gccactttc tgcccaagct 600
 cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccctc 660
 cagtcacctc gccccctga 679

20 <210> 57
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> FGF12
 <310> NM021032

<400> 57
 30 atggctgcgg cgatagccag ctcccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60
 agcgaccgag tgctggcctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgtccctg 120
 tgcgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgt tctgcagcg ccgcaagagg 180
 ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggttg tgacaagggt attcagccag 240
 cagggatact tcctgcagat gcacccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300
 35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360
 gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatgtt 420
 ttcaactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
 tccacactgt accgccagca agaatacaggc cgagcttggt ttctgggact caataaagaa 540
 ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
 40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660
 gggcggtcaa ggaaaagttc tggaacacca accatgaatg gagggcaaagt tgtgaatcaa 720
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58
 <211> 738
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> FGF13
 <310> XM010269

<400> 58
 55 atggcgggcg ctatcgccag ctccgtcctc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60
 aaatccaacg cctgcaagtg tgctcagcagc ccagcaaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcgggt ccaagaagag gcgcagaaga 180
 agaccagagc ctcagcttaa gggatatagt accaagctat acagccgaca aggtaccac 240
 ttgcagctgc agcggtatgg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300
 60 ctgtttaacc tcatccctgt gggctctgca gtggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360
 ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420
 tgcaaatca aagaatcagt gtttgaaaat tattatgtga catattcctc aatgatatac 480

5 cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540
aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600
gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660
gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcgtgctga acggaggcaa atccatgagc 720
cacaatgaat caacgtag 738

<210> 59
<211> 624
10 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF16
15 <310> NM003868

<400> 59
atggcagagg tggggggcgt cttcgccctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60
tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccagggtttcc tgaacgagcg cctggggccaa 120
20 atcgagggga agctgcagcg tggctcacc acagacttcg cccacctgaa ggggatcctg 180
cggcgcgcgc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcagc 240
gtgcacggga ccgcacagca ccacagccgc ttccggaatcc tggagtttat cagcctggct 300
gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360
ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttccggga acagtttgaa 420
25 gaaaactggg acaacaccta tgcctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480
tattacgtgg ccctgaacaa agatggctca ccccgaggag gatacaggac taaacgacac 540
cagaaattca ctacttttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600
agagacctct ttactatag gtaa 624

30 <210> 60
<211> 651
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35 <300>
<302> FGF17
<310> XM005316

40 <400> 60
atgggagccg cccgcctgct gcccacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60
tgtcaaaactc agggggagaa tcaccctct cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120
ggcgccatga ccgaccagct gagcaggcgg cagatccgcg agtaccact ctacagcagg 180
45 accagtggca agcacgtgca ggtcaccggg cgtcgcatct ccgccaccgc cgaggacggc 240
aacaagtgtg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300
ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360
agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420
ttccagaacg cccggcacga gggctggttc atggccttca cgcggcaggg gcggccccgc 480
caggcttccc gcagccgcca gaaccagcgc gagggccact tcatcaagcg cctctaccaa 540
50 ggccagctgc ccttccccaa ccacgccgag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600
gccccaccc gccggaccaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

<210> 61
55 <211> 624
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF18
60 <310> AF075292

<400> 61
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttcttgc gctgtgcttc 60
 caggtacagg tgctgggttc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120
 acgcggggtc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 5 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcgg cgaggatggg 240
 gacaagtatg ccagctcctt agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt ccggatcaag 300
 ggcaaggaga cggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360
 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcacg gagaagggtc tggagaacaa ctacacggcc 420
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctgggtac gtgggcttca ccaagaaggg gcggccgcgg 480
 10 aagggcccca agaccgggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctaccccaag 540
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600
 atccggccca cacaccctgc ctgag 624

15 <210> 62
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF19
 <310> AF110400

<400> 62
 25 atgcgaggcg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggccgtg 60
 gccggggcgc ccctgcctt ctccgacgcg gggccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120
 cccatccgcc tgcggcacct gtacacctcc ggccccacg ggctctccag ctgcttctctg 180
 cgcacccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggccc agagcgcgca cagtttgcgt 240
 gagatcaagg cagtcgctct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcgggtac 300
 30 ctctgcatgg gcgcgcacgg caagatgcag gggctgcttc agtactcgga ggaagactgt 360
 gctttcaggg aggagatccg cccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420
 ctcccgggtc ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggccttctt 480
 ccactctctc atttctctgc catgctgccc atgggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg cccctggaga ccgacagcat ggacccattt 600
 35 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

<210> 63
 <211> 468
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 63
 45 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60
 ggggaattaca agaagcccaa actcctctac tgtagcaacg gggggcactt cctgaggatc 120
 cttccggatg gcacagtggg tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180
 ctcaagtgcg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240
 gccatggaca ccgacgggct tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatatat ccaagaagca tgcagagaag 360
 50 aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420
 ggccagaaaag caatcttgtt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468

55 <210> 64
 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF20
 <310> NM019851

<400> 64
atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggcggcc tggagggtt gggccagcag 60
gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cgccgctgct gggcgagcgc 120
aggagcgcgg cggagcggag cgcgcgcggc gggccggggg ctgcgagct ggcgcacctg 180
5 cacggcatcc tgcgcgcggc gcagctctat tgccgcaccg gcttccacct gcagatcctg 240
cccgcagcga gcgtgcaggc caccgcgcag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300
atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agaggtgtgg acagtgggtct ctatcttggg 360
atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catctttagg 420
10 gagcagtttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480
actggccgca ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540
tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600
ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65
<211> 630
<212> DNA
<213> Homo sapiens

20 <300>
<302> FGF21
<310> XM009100

25 <400> 65
atggactcgg acgagaccgg gttcgagcac tcaggactgt gggtttctgt gctggctggg 60
cttctgctgg gagcctgcca ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120
gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg ccagcagac agaagcccac 180
ctggagatca gggaggatgg gacgggtggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240
ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaatct tgggagtcaa gacatccagg 300
30 ttctgtgcc agcgccaga tggggccctg tatggatcgc tcactttga ccctgaggcc 360
tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420
ggcctcccgc tgcacctgcc agggaacaag tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480
ccagctcgct tcctgccact accaggcctg cccccgcac tcccgagcc acccggaatc 540
ctggccccc agccccccga tgtgggctcc toggaccctc tgagcatggg gggaccttc 600
35 cagggccgaa gcccagcta cgcttctga 630

40 <210> 66
<211> 513
<212> DNA
<213> Homo sapiens

45 <300>
<302> FGF22
<310> XM009271

50 <400> 66
atgcgcgcgc gcctgtggct gggcctggcc tggctgctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60
gcgggaaccc cgagcgcgtc gcggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120
cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttctgc gcgtggatcc cggcgccgc 180
gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240
gtgggctcgt tggatcatca agcagtgtcc tcaggcttct acgtggccat gaaccgccc 300
ggcgcctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca ggttcgggga gcgcacgaa 360
gagaacggcc acaacaccta cgctcacag cgctggcgcc gcccgggcca gcccatgttc 420
55 ctggcgctgg acaggagggg ggggccccgg ccaggcgggc ggacgcggcg gtaccacctg 480
tccgcccact tcctgcccgt cctggtctcc tga 513

60 <210> 67
<211> 621
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF4
<310> NM002007

5

<400> 67
atgtcggggc cggggacggc cgcggtagcg ctgtccccgg cggtcctgct ggccttgetg 60
gcgccttggg cggggccgagg gggcgccgcc gcacccactg caccacacgg cagctggag 120
gccgagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccggtg 180
10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240
aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcacggct tccacctoca ggcgctcccc 300
gacggccgca tcggcgggcg gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360
gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc ggttcttctt ggccatgagc 420
agcaagggca agctctatgg ctgcgccctt ttaccgatg agtgcacgtt caaggagatt 480
15 ctcccttccca acaactacaa cgctacgag tcctacaagt acccggcgat gttcatcgcc 540
ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtgt cggccaccat gaaggtcacc 600
cacttcctcc ccaggctgtg a 621

20 <210> 68
<211> 597
<212> DNA
<213> Homo sapiens

25 <300>
<302> FGF6
<310> NM020996

<400> 68
30 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctaggcatc 60
ctagtgggca tgggtggtgcc ctgcgctgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120
tcgaggggct ggggcaccct gctgtccagg tctcgcgcgg ggctagctgg agagattgcc 180
ggggtgaact gggaaagtgg ctatttgggtg gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240
aacgtgggca tcggctttca cctccagggtg ctccccgacg gccggatcag cgggaccac 300
35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
tttggagtga gaagtgcctt cttcgttgcc atgaacagta aaggagatt gtacgcaacg 420
cccagcttcc aagaagaatg caagtccaga gaaacctcc tgccaacaa ttacaatgcc 480
tacgagtcag acttgtagca agggacctac attgccctga gcaaatacgg acgggtaaag 540
40 cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

<210> 69
<211> 150
<212> DNA
45 <213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF7
<310> XM007559

50 <400> 69
atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60
aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120
tggaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150

55 <210> 70
<211> 628
<212> DNA
60 <213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF9

<310> XM007105

<400> 70

5 gatggctccc ttaggtgaag ttgggaacta tttcgggtgtg caggatgcgg taccgtttgg 60
gaatgtgccc gtgttgccgg tggacagccc gggtttgtta agtgaccacc tgggtcagtc 120
cgaagcaggg gggctcccca ggggacccgc agtcacggac ttggatcatt taaaggggat 180
tctcaggcgg aggagctat actgcaggac tggatttcac ttagaaatct tccccaatgg 240
tactatccag ggaaccagga aagaccacag ccgatttggc attctggaat ttatcagtat 300
10 agcagtgggc ctggtcagca ttcgaggcgt ggacagtggg ctctacctcg ggatgaatga 360
gaagggggag ctgtatggat cagaaaaact aaccaagag tgtgtattca gagaacagtt 420
cgaagaaaac tgggtataata cgtactcatc aaacctatat aagcacgtgg aacttggaag 480
gcgatactat gtgcattaa ataaagatgg gaccccgaga gaagggacta ggactaaacg 540
gcaccagaaa ttcacacatt ttttacctag accagtggac ccgcacaaag tacctgaact 600
15 gtataaggat attctaagcc aaagttga 628

<210> 71

<211> 2469

20 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR1

25 <310> NM000604

<400> 71

atgtggagct ggaagtgcct cctcttcttg gctgtgctgg tcacagccac actctgcacc 60
gctaggccgt ccccgacctt gcctgaacaa gccagccct ggggagcccc tgtggaagtg 120
30 gagtccttcc tgggtccacc cggtgacctg ctgcagcttc gctgtcggct gcgggacgat 180
gtgcagagca tcaactggct gcgggacggg gtgcagctgg cggaaagcaa ccgcacccgc 240
atcacagggg aggaggtgga ggtgcaggac tccgtgcccg cagactccgg cctctatgct 300
tgcgtaacca gcagccctc gggcagtgac accacctact tctccgtcaa tgtttcagat 360
gctctccctc cctcggagga tgatgatgat gatgatgact cctcttcaga ggagaaagaa 420
35 acagataaca ccaaaccaaa ccgtatgccc gtagctccat attggacatc ccagaaaaag 480
atggaaaaga aattgcatgc agtgccggct gccaaagacag tgaagttcaa atgcccttcc 540
agtgggaccc caaacccac actgcgctgg ttgaaaaatg gcaaaagaatt caaacctgac 600
cacagaattg gaggctacaa ggtccgttat gccacctgga gcatcataat ggactctgtg 660
gtgccctctg acaagggcaa ctacacctgc attgtggaga atgagtacgg cagcatcaac 720
40 cacacatacc agctggatgt cgtggagcgg tccccccacc ggccatcct gcaagcaggg 780
ttgcccgcga acaaaacagt ggccctgggt agcaacgtgg agttcatgtg taagggtgtac 840
agtgacccgc agccgcacat ccagtggcta aagcacatcg aggtgaatgg gagcaagatt 900
ggcccagaca acctgcctta tgtccagatc ttgaagactg ctggagttaa taccaccgac 960
aaagagatgg aggtgcttca ctttaagaaat gtctcctttg aggacgcagg ggagtatacg 1020
45 tgcttgccgg gtaactctat cggactctcc catcactctg catggttgac cgttctggaa 1080
gccctggaag agaggccggc agtgatgacc tcgccctgt acctggagat catcatctat 1140
tgcacagggg ccttcctcat ctctgcagtg gtggggtcgg tcatcgtcta caagatgaag 1200
agtgtacca agaagagtga ctccacagc cagatggctg tgcacaagct ggccaagagc 1260
50 atccctctgc gcagacaggt aacagtgtct gctgactcca gtgcatccat gaactctggg 1320
gttcttctgg ttccggccatc acggctctcc tccagtggga ctcccatgct agcaggggtc 1380
tctgagtatg agcttcccgga agaccctcgc tgggagctgc ctccggacag actggtctta 1440
ggcaaacccc tgggagaggg ctgctttggg caggtgggtg tggcagaggg tatcgggctg 1500
gacaaggaca aacccaaccg tgtgacaaaa gtggctgtga agatgttgaa gtccggacgca 1560
acagagaaag acttgtcaga cctgatctca gaaatggaga tgatgaagat gatcgggaag 1620
55 cataagaata tcatcaacct gctgggggccc tgcacgcagg atggccctt gtatgtcatc 1680
gtggagtatg cctccaaggg caacctgcgg gagtacctgc agggccggag gccccaggg 1740
ctggaatact gctacaaccc cagccacaac ccagaggagc agctctcctc caaggacctg 1800
gtgtcctgcy cctaccaggt ggcccgaggg atggagatgc tggcctccaa gaagtgcata 1860
caccgagacc tggcagccag gaatgtcctg gtgacagagg acaatgtgat gaagatagca 1920
60 gactttggcc tcgcacggga cattcaccac atcgactact ataaaaagac aaccaacgag 1980
cgactgcctg tgaagtggat ggcacccgag gcattatttg accggatcta caccaccagc 2040
agtgatgtgt ggtctttcgg ggtgctcctg tgggagatct tcaactctgg cggctcccca 2100

| | | | | | | | |
|----|--------------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|------|
| | taccccggtg | tgctgtgga | ggaacttttc | aagctgctga | aggagggtca | ccgcatggac | 2160 |
| | aagcccagta | actgcaccaa | cgagctgtac | atgatgatgc | gggactgctg | gcatgcagtg | 2220 |
| | ccctcacaga | gacccacctt | caagcagctg | gtggaagacc | tggaccgcat | cgtggccttg | 2280 |
| | acctccaacc | aggagtacct | ggacctgtcc | atgccccctg | accagtactc | ccccagcttt | 2340 |
| 5 | cccgacaccc | ggagctctac | gtgctcctca | ggggaggatt | ccgtcttctc | tcagtggccg | 2400 |
| | ctgcccggag | agccctgcct | gccccgacac | ccagcccagc | ttgccaatgg | cggactcaaa | 2460 |
| | cgccgctga | | | | | | 2469 |
| 10 | <210> 72 | | | | | | |
| | <211> 2409 | | | | | | |
| | <212> DNA | | | | | | |
| | <213> Homo sapiens | | | | | | |
| 15 | <300> | | | | | | |
| | <302> FGFR4 | | | | | | |
| | <310> XM003910 | | | | | | |
| | <400> 72 | | | | | | |
| 20 | atgcccgtgc | tgctggccct | gttgggggtc | ctgctgagtg | tgctggggcc | tccagtcttg | 60 |
| | tccctggagg | cctctgagga | agtggagctt | gagccctgcc | tggtcccag | cctggagcag | 120 |
| | caagagcagg | agctgacagt | agcccttggg | cagcctgtgc | ggctgtgctg | tgggcccgtt | 180 |
| | gagcgtgggtg | gccactggta | caaggagggc | agtcgcctgg | cacctgctgg | ccgtgtacgg | 240 |
| | ggctggaggg | gccgcctaga | gattgccagc | ttcctacctg | aggatgctgg | ccgtctacct | 300 |
| 25 | tgctggcac | gaggctccat | gatcgctctg | cagaatctca | ccttgattac | aggtgactcc | 360 |
| | ttgacctcca | gcaacgatga | tgaggacccc | aagtcccata | gggacctctc | gaataggcac | 420 |
| | agttaccccc | agcaagcacc | ctactggaca | cacccccagc | gcatggagaa | gaaactgcat | 480 |
| | gcagtacctg | cggggaacac | cgtcaagttc | cgctgtccag | ctgcaggcaa | ccccacgccc | 540 |
| | accatccgct | ggcttaagga | tgacaggccc | tttcatgggg | agaaccgcat | tggaggcatt | 600 |
| 30 | cggctgcgcc | atcagcactg | gagtcctctg | atggagagcg | tggtgccctc | ggaccgcggc | 660 |
| | acatacacct | gcctggtaga | gaacgctgtg | ggcagcatcc | gttataacta | cctgctagat | 720 |
| | gtgctggagc | ggtccccgca | ccggcccatc | ctgcaggccg | ggctcccggc | caacaccaca | 780 |
| | gccgtgggtg | gcagcgacgt | ggagctgctg | tgcaagggtg | acagcgatgc | ccagccccac | 840 |
| | atccagtggc | tgaagcacat | cgtcatcaac | ggcagcagct | tcggagccga | cggtttcccc | 900 |
| 35 | tatgtgcaag | tcctaaagac | tcgagacatc | aatagctcag | aggtggaggt | cctgtacctg | 960 |
| | cggaaacgtg | cagccgagga | cgcaggcgag | tacacctgcc | tcgcaggcaa | ttccatcggc | 1020 |
| | ctctcctacc | agttctcctg | gctcacgggt | ctgcccagag | aggaccccac | atggaccgca | 1080 |
| | gcagcgcccc | aggccaggta | tacggacatc | atcctgtacg | cgtcgggctc | cctggccttg | 1140 |
| | gctgtgctcc | tgctgctggc | caggctgtat | cgagggcagg | cgctccacgg | ccggcaccac | 1200 |
| 40 | cgcccgcgcc | ccactgtgca | gaagctctcc | cgcttccctc | tggcccagca | gttctccctg | 1260 |
| | gagtcaggct | cttccggcaa | gtcaagctca | tccctggtag | gaggcgtgcg | tctctcctcc | 1320 |
| | agcggccccc | ccttgctcgc | cggcctcgtg | agtctagatc | tacctctcga | cccactatgg | 1380 |
| | gagttccccc | gggacaggct | ggtgcttggg | aagcccctag | gcgagggctg | ctttggccag | 1440 |
| | gtagtacgtg | cagaggcctt | tggcatggac | cctgcccggc | ctgaccaagc | cagcactgtg | 1500 |
| 45 | gccgtcaaga | tgctcaaaga | caacgcctct | gacaaggacc | tggccgacct | ggtctcggag | 1560 |
| | atggagggtga | tgaagctgat | cggccgacac | aagaacatca | tcaacctgct | tggtgtctgc | 1620 |
| | acccaggaag | ggcccctgta | cgtgatcgtg | gagtgcgccg | ccaagggaaa | cctgcgggag | 1680 |
| | ttctgcggg | cccggcgccc | cccaggcccc | gacctcagcc | ccgacggctc | tcggagcagt | 1740 |
| | gagggggccgc | tctccttccc | agtccctgtc | tcctgcgcct | accagggtgg | ccgaggcatg | 1800 |
| 50 | cagtatctgg | agtcccggaa | gtgtatccac | cgggacctgg | ctgcccgcaa | tgtgtgtgtg | 1860 |
| | actgaggaca | atgtgatgaa | gattgctgac | tttgggctgg | cccgcggcgt | ccaccacatt | 1920 |
| | gactactata | agaaaaccag | caacggccgc | ctgcctgtga | agtggatggc | gcccggagcc | 1980 |
| | ttgtttgacc | gggtgtacac | acaccagagt | cagctgtggt | cttttgggat | cctgctatgg | 2040 |
| | gagatcttca | ccctcggggg | ctccccgtat | cctggcatcc | cggtggagga | gctgttctcg | 2100 |
| 55 | ctgctgcggg | agggacatcg | gatggaccga | ccccacact | gccccccaga | gctgtacggg | 2160 |
| | ctgatgcgtg | agtgtgtgca | cgcagcgcgc | tcccagaggg | ctaccttcaa | gcagctgggtg | 2220 |
| | gagggcgtgg | acaaggtcct | gctggccgtc | tctgaggagt | acctcgacct | ccgcctgacc | 2280 |
| | ttcggacctt | attccccctc | tggtggggac | gccagcagca | cctgctctct | cagcgattct | 2340 |
| | gtcttcagcc | acgacccccct | gccattggga | tccagctcct | tccccttogg | gtctgggggtg | 2400 |
| 60 | cagacatga | | | | | | 2409 |

<210> 73
<211> 1695
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5

<300>
<302> MT2MMP
<310> D86331

10

<400> 73
atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60
cggcggcgctc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120
tttagcatcc agaactacac ggagaagttg ggctggtagg actcgatgga ggcggtgcgc 180
agggccttcc gcgtgtggga gcaggccacg cccctgggtct tccaggaggt gccctatgag 240
15 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
cacggcgaca gctcgccggt tgcggcgacc ggtggctttc tggccacgc ctatttccct 360
ggcccccggc taggcgggga caccattttt gacgcagatg agccctggac cttctccagc 420
actgacctgc atggaaacaa cctcttctgt gtggcagtg atgagctggg ccacgcgctg 480
gggctggagc actccagcaa ccccaatgcc atcatggcg cgttctacca gtggaaggac 540
20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacggtacc 600
ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctcccactg tgacgccacg gcggccaggc 660
cggcctgacc accggccgcc cgggcctccc cagccaccac cccaggtgg gaagccagag 720
cgcccccaa agccggggccc ccagtcag ccccgagcca cagagcgcc cgaccagtat 780
ggccccaaca tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgctg ggagatgttc 840
25 gtgttcaagg gccgctggtt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900
atgcccctcg ggcacttctg gcgtgggtct cccgggtgaca tcagtgtctg ctacgagcgc 960
caagacggtc gttttgtctt tttcaaagg gaccgctact ggctctttcg agaagcgaac 1020
ctggagcccc gctaccacac gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
attgacacgg ccatctggtg ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140
30 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gccatcagt 1200
gtctggcagg ggatccctgc ctcccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260
acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgct gcggtggag 1320
ccgggctacc ccaagtccat cctgcgggac ttcattgggt gccaggagca cgtggagcca 1380
ggccccgat ggcccgacgt ggcccgccg ccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440
35 ggggcccagc gcgcagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggactttgg ggccggggtc 1500
aacaaggaca ggggcagccg cgtgggtggt cagatggagg aggtggcac gacggtgaac 1560
gtggtgatgg tgctggtgcc actgctgctg ctgctctcg tctgggct cactacgcg 1620
ctggtgcaga tgcagcga ggggtgcgca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgctg 1680
40 caggagtggg tctga 1695

<210> 74
<211> 1824
<212> DNA
45 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MT3MMP
<310> D85511

50

<400> 74
atgatcttac tcacattcag cactggaaga cgggttgatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgtacag tctgcggaac ggagcagtat 120
55 ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctaccttc caccgactga cccagaatg 180
tcagtgtctg gctctgcaga gaccatgcag tctgccctag ctgccatgca gcagtctat 240
ggcattaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
tgccggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgctg aaagcgatat 360
gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
ccaaaagtag gagaccctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
60 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagt aattagaaaa tggcaaacgt 540
gatgtggata taaccattat ttttgcattt ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600
ggagaggagg gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660

5 ctttttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
 tttcttgtag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
 gatgattttac agggcatcca gaagatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
 10 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggtgaccc aaggaaaaat 960
 gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
 aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
 15 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
 gggaattttg tgttctttta aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
 cctgggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggatttgat 1320
 tcagccattt gctgggagga cgctcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagattatgg 1380
 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
 20 aaagggatcc ctgaatctcc tcaggggagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
 15 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560
 tatccaagat ccatacctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
 gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
 actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgatttg 1740
 20 gtttacactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

25 <210> 75
 <211> 1818
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <300>
 <302> MT4MMP
 <310> AB021225

<400> 75
 35 atgcggcgcc gcgcagcccg gggacccggc ccgcgcggcc caggggcccg actctcggcg 60
 ctgccgtgct tgcgcgtgcc gctgctgctg ctgctggcgc tggggacccg cgggggctgc 120
 gccgcgcccg aaccgcgcgc gcgcgcccag gacctcagcc tgggagtgga gtggctaagc 180
 aggttcgggt acctgcccc ggtgaccccc acaacagggg agctgcagac gcaagaggag 240
 ctgtctaagg ccatacagc catgcagcag tttgggtggc tggaggccac cggcatcctg 300
 gacgaggcca cctggccct gatgaaaacc ccacgtgct cctgccaga cctccctgtc 360
 40 ctgaccagg ctcgcaggag acgccaggct ccagcccca ccaagtggaa caagaggaaac 420
 ctgtcgtgga gggctccggac gttcccacgg gactcaccac tggggcacga cacgggtgct 480
 gcaactcatg actacgccct caaggtctgg agcgacattg cgccccgaa cttccacagc 540
 gtggcgggga gcaccgcca catccagatc gacttctcca aggcgacca taacgcagcc 600
 taccctctcg acgcgcggcg gcaccgtgcc cagccttct tccccggcca ccaccacacc 660
 gccgggtaca cccactttaa cgatgacgag gcctggacct tccgctctc ggatgccac 720
 45 gggatggacc tgtttgcagt ggctgtccac gaggttggcc acgccattgg gtaagccat 780
 gtggcgcgtg cacactccat catgcggccg tactaccagg gcccggtggg tgaccgcgtg 840
 cgctacgggc tccccacga ggacaagggt cgcgtctggc agctgtacgg tgtgcgggag 900
 tctgtgtctc ccacggcgca gcccgaggag cctcccctgc tgcggagcc ccagacaac 960
 cggctccagc ccccgcccag gaaggacgtg cccacagat gcagcactca ctttgacgcg 1020
 50 gtggcccaga tccgggggtga agctttcttc ttcaaaggca agtacttctg gcggctgacg 1080
 cgggaccggc acctggtgtc cctgcagccg gcacagatgc accgcttctg gcggggcctg 1140
 ccgctgcacc tggacagcgt ggacgcccgt tacgagcgca ccagcgacca caagatcgtc 1200
 ttctttaaag gagacagga ctgggtgttc aaggacaata acgtagagga aggataccc 1260
 cgcctcgtct cgacttcag cctccgcct cgcggcatcg acgtgcctt ctccgtggc 1320
 55 cacaatgaca ggacttattt ctttaaggac cagctgtact ggcgctacga tgaccacacg 1380
 aggcacatgg acccggtcta ccccgcccag agccccctgt ggaggggtgt cccagcagc 1440
 ctggacgacg ccatgcgctg gtccgacggg gcctcctact tcttcgctgg ccaggagtac 1500
 tggaaaagtgc tggatggcga gctggagggt gcacccgggt acccacagtc cacggcccg 1560
 60 gactggctgg tgtgtggaga ctcacaggcc gatggatctg tggctgcggg cgtggacgcg 1620
 gcagaggggc cccgcgcccc tccaggacaa catgaccaga gccgctcgga ggacgggtac 1680
 gaggtctgct catgcacctc tggggcatcc tctcccccg gggccccagg cccactggtg 1740
 gctgccacca tgcgtgctgct gctgcgcga ctgtcaccag gcgcctgtg gcagcgggc 1800

caggccctga cgctatga

1818

5 <210> 76
<211> 1938
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> MT5MMP
<310> AB021227

<400> 76
15 atgccgagga gccggggcgg ccgcgcgcgc ccggggcgcg ccgcgcgcgc gccgcgcgcg 60
ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgc gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120
cccgcgctct gctgcctccc gggcgccgcg cgggcggcgc cggcgccgcg gggggcaggg 180
aaccgggcag cgggtggcgg ggcggtggcg cgggcggacg aggcggaggc gcccttcgcc 240
gggcagaact gggttaaagtc ctatggctat ctgcttccct atgactcacg ggcatctgcg 300
ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggcatc 360
20 ccggtcaccg gtgtgttggg tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgtggg 420
gtccctgatc acccccactt aagccgtagg cggagaaaca agcgtatgc cctgactgga 480
cagaagtggg ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540
gagctagaca cgcggaaaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgacccca 600
ctgacctttg aagaggtgcc ataccatgag atcaaaaagt accggaagga ggcagacatc 660
25 atgatctttt ttgcttctgg ttccatggc gacagctccc catttgatgg agaaggggga 720
ttcctggccc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacacca ctttgactcc 780
gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctgggtggc 840
gtgcatgagc tggggccacgc gctgggactg gagcactcca gcgacccag cgccatcatg 900
gcgccccttct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgcccagga cgatctccag 960
30 ggcattccaga agatctatgg acccccagcc gagcctctgg agcccacaag gccactccct 1020
acactccccg tccgcaggat ccactcacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080
cccctcggc cgcccctcgg ggaccggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140
gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcgc 1200
tggttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggt accccatgca gatcgagcag 1260
35 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcategac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320
gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtg tttaaggagg tgacggtgga gcctgggtac 1380
cccacagcc tgggggagct gggcagctgt ttgccccgtg aaggcattga cacagctctg 1440
cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaggcg agcggtagtg gcgctacagc 1500
gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaaggcgatc 1560
40 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aaggaaggat attacaccta tttctacaag 1620
ggcggggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctacccgcgc 1680
aacatctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740
cggctgcccc aggcagacgt ggacatcatg gtgacctca acgatgtgcc gggctccgtg 1800
aacgccgtgg ccgtggtcat cccctgcacg ctgtccctct gcacctcgtt gctggtctac 1860
45 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcgccca 1920
gtccaggaat ggggtgtga 1938

50 <210> 77
<211> 1689
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> MT6MMP
<310> AJ27137

<400> 77
60 atgcggctgc ggctccggct tctggcgtg ctgcttctgc tgcctggcacc gccgcgcgcg 60
gccccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctgggcgtgg actggctgac tcgctatggg 120
tacctgccgc cccccaccc tggccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180
gccatcaaag tcatgcagag gttcgcgggg ctgccggaga ccggccgcat ggaccaggg 240

5 acagtggcca ccatgcgtaa gccccgctgc tccctgcctg acgtgctggg ggtggcgggg 300
 ctggtcaggg ggcgtcgccg gtacgctctg agcggcagcg tgtggaagaa gcgaaccctg 360
 acatggaggg tacgttcctt cccccagagc tcccagctga gccaggagac cgtgcgggtc 420
 ctcattgagct atgcctgat ggcctggggc atggagtcag gcctcacatt tcatgaggtg 480
 gattcccccc agggccagga gcccgacatc ctcatcgact ttgcccgcg cttccaccag 540
 gacagctacc ccttcgacgg gttggggggc accctagccc atgccttctt ccctggggag 600
 caccocatct ccggggacac tcactttgac gatgaggaga cctggacttt tgggtcaaaa 660
 gacggcgagg ggaccgacct gtttgccgtg gctgtccatg agtttgcca cgcctgggc 720
 ctggggccact cctcagcccc caactccatt atgaggccct tctaccaggg tccggtgggc 780
 10 gacctgaca agtaccgct gtctcaggat gaccgcgatg gcctgcagca actctatggg 840
 aaggcgcccc aaacccata tgacaagccc acaaggaaac ccctggctcc tccgccccag 900
 ccccgccct cgccacaca cagcccatcc tccccatcc ctgatcgatg tgagggaat 960
 tttgacgcca tgcccaacat ccgaggggaa actttcttct tcaaaggccc ctggttctgg 1020
 cgctccagc cctccggaca gctgggtgtc ccgcgacccg cacggctgca ccgcttctgg 1080
 15 gaggggctgc ccgcccaggt gaggggtgtg caggccgct atgctcggca ccgagacggc 1140
 cgaatcctcc tcttttagcg gccccagttc tgggtgttcc aggacgggca gctggagggc 1200
 ggggcgcggc agctcacgga gctggggctg cccccgggag aggaggtgga cgccgtgttc 1260
 tcgtggccac agaaccggaa gacctacctg gtcgcggccc ggcagtactg gcgtacgac 1320
 gaggcggcgg cgcccccga ccccggtac cctcgcgacc tgagcctctg ggaaggcgcg 1380
 20 cccccctccc ctgacgatgt caccgtcagc aacgcagggt acacctactt ctcaagggc 1440
 gccactact ggcgcttccc caagaacagc atcaagaccg agccggacgc cccccagccc 1500
 atggggccca actggctgga ctgccccgcc ccgagctctg gtccccgcgc cccagggccc 1560
 cccaaagcga ccccgctgc cgaaacctgc gattgtcagt gcgagctcaa ccaggccgca 1620
 ggacgttggc ctgctcccat cccgctgctc ctcttgcccc tgctggtggg ggggtgtagc 1680
 25 tcccgtga 1689

<210> 78

<211> 1749

30 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MTMP

35 <310> X90925

<400> 78

40 atgtctccc ccccaagacc ctcccgctgt ctctgctcc ccctgctcac gctcggcacc 60
 gcgctcgct cctcgggtc ggcccaaagc agcagcttca gcccgaagc ctggctacag 120
 caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtaccaca cacagcgctc accccagtca 180
 ctctcagcgg ccatcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaagct 240
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttcaga caagtttggg 300
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaa cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
 cataatgaaa tcactttctg catccagaag tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420
 45 tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgctg tgggagagtg ccacaccact gcgcttcgc 480
 gaggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgacat catgatcttc 540
 tttgcgagg gcttccatgg cgacagcag cccttcgatg gtgaggcgcg ctctctggcc 600
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacacc actttgactc tgccgagcct 660
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tctgggtggc tgtgcacgag 720
 50 ctggggccatg ccctggggct cgagcattcc agtgaccct cgcccatcat ggcaccctt 780
 taccagtggg tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcatccag 840
 caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
 tcccgccctt ctgttctga taaacccaaa aacccacct atgggcccac catctgtgac 960
 gggaaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
 55 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccac tggccagttc 1080
 tggcgggggc tgctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaatctgct 1140
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200
 aagcacatta aggagctggg ccgagggtct cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
 tggatgccca atggaaagac ctactcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
 60 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca agtctggga agggatccct 1380
 gagtctccca gagggtcatt catgggcagc gatgaagtct tacttactt ctacaagggg 1440
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta ccccaagcca 1500

gccctgaggg actggatggg ctgcccacg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggagggcg gcggggcggg gagcgcggt 1620
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cggtagggcct tgacgtcttc 1680
 5 ttcttcagac gccatggggac cccagggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740
 aaggtctga 1749

<210> 79
 <211> 744
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF1
 15 <310> XM003647

<400> 79
 atggccgagg ccacgctag cggcttgatc cgccagaagc ggaggcgcg ggagcagcac 60
 20 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcacat tgggcctcaa gaagcgcagg 180
 ttgaggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgacca gggtatattg caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtga 360
 25 acagggttgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420
 cctgaatgca agtttaaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggtttttg gattaaataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
 ttggaagtgt ccattgtacc agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
 30 cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80
 <211> 468
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF2
 40 <310> NM002006

<400> 80
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccg aggatggcgg cagcggcgcc 60
 45 ttcccgcccg gccacttcaa ggaccccaag cggtgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120
 ctgcgcatcc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgcta 240
 cgttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggctt ctaaatgtgt tacggatgag 300
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata cttaccggtc aaggaaatac 360
 50 accagttggt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaacagga 420
 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81
 <211> 756
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF23
 60 <310> NM020638

<400> 81


```

5   atgttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60
    gtcctcagag cctatcccaa tgccctccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgac 120
    cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180
    gtggatggcg caccatca gaccatctac agtgccctga tgatcagatc agaggatgct 240
10  ggctttgtgg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga tttcagaggc 300
    aacatttttg gatcacacta ttctgacctg gagaactgca ggttccaaca ccagacgctg 360
    gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcact tcctgggtcag tctgggccc 420
    gcgaagagag ccttctgcc aggcataaac ccaccccggt actccagtt cctgtccc 480
    aggaacgaga tccccctaac tcacttcaac acccccatac cacggcgcca caccgggagc 540
15  gccgaggacg actcggagcg ggacccctg aacgtgctga agccccgggc ccggatgacc 600
    ccggccccgg cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag ccgatggcc 660
    agtgacccat taggggtggt caggggcggt cgagtgaaca cgacgctgg gggaacgggc 720
    ccggaaggct gccgcccctt cgccaagttc atctag 756

15  <210> 82
    <211> 720
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

20  <300>
    <302> FGF3
    <310> NM005247

25  <400> 82
    atgggcctaa tctggctgct actgctcagc ctgctggagc ccggtgggc cgcagcgggc 60
    cctggggcgc gggtgcggcg cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcacctggc 120
    ggggcgcccc ggcgccgcaa gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcacccg 180
    agcggccgcg tcaacggcag cctggagaac agcgcctaca gtattttgga gataacggca 240
30  gtggaggtgg gcattgtggc catcaggggt ctcttctccg ggcggtacct ggccatgaac 300
    aagaggggac gactctatgc ttccggagcac tacagcgccg agtgcgagtt tgtggagcgg 360
    atccacgagc tgggctataa tacgtatgcc tcccggtgt accggacggt gtctagtacg 420
    cctggggccc gccggcagcc cagcgccgag agactgtggt acgtgtctgt gaacggcaag 480
    ggccggcccc gcaggggctt caagaccgc cgacacaga agtcctccct gttcctgcc 540
35  cgctgtctgg accacaggga ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600
    cccctggtta aggggtcca gcccagcgg cggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660
    gagccctctc acgttcaggc ttccgagactg ggctcccagc tggaggccag tgcgcaactg 720

40  <210> 83
    <211> 807
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

45  <300>
    <302> FGF5
    <310> NM004464

    <400> 83
50  atgagcttgt ccttctcct cctcctcttc ttcagccacc tgatcctcag cgctgggct 60
    cacggggaga agcgtctcgc ccccaaaggg caaccgggac ccgctgccac tgataggaac 120
    cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttctc ttctgctcc 180
    tcctcccccg cagcttctct gggcagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtttccag 240
    tggagccccct cggggcgccg gaccggcagc ctctactgca gagtgggcat cggtttccat 300
55  ctgcagatct acccgatgg caaagtcaat ggatcccacg aagccaatat gttaagtgtt 360
    ttggaaatat ttgtgtgtc tcaggggatt gtaggaatac gaggagttt cagcaaaaa 420
    ttttttagcga tgtcaaaaaa aggaaaactc catgcaagtg ccaagttcac agatgactgc 480
    aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540
    actgaaaaaa caggggcgga gtggtatgtt gccctgaata aaaggagaaa agccaaacga 600
60  ggggtgcagcc ccgggttaa accccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660
    cagtcggagc agccagaact ttctttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720
    agccctatca agtcaaagat tcccccttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaag 780

```

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

5 <210> 84
<211> 649
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> FGF8
<310> NM006119

<400> 84
15 atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60
caagcccagg taactgttca gtcctcacct aatttttacac agcatgtgag ggagcagagc 120
ctggtgacgg atcagctcag ccgcccgcctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180
agcgggaagc acgtgcaggt cctggccaac aagcgcatac acgccatggc agaggacggc 240
gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtcgca 300
ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360
20 aacggcaaaag gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420
ctgcagaatg ccaagtacga gggctgggtac atggccttca cccgcaaggg ccggccccgc 480
aagggctcca agacgcgga gacccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgccccgc 540
ggccaccaca ccaccgagca gacccctgcgc ttcgagttcc tcaactaccc gcccttcacg 600
cgacgcctgc gcggcagcca gaggacttgg gcccgggaac cccgatagg 649

25 <210> 85
<211> 2466
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> FGFR2
<310> NM000141

35 <400> 85
atggtcagct ggggtcgctt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
40 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagaggtg 180
cgctgcctgt tgaaagatgc cgcctgtatc agttggacta aggatggggt gcacttgggg 240
cccaacaata ggacagtgc ttttggggag tacttgagca taaagggcgc cagccctaga 300
gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaacc ttggtacttc 360
atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatgggtgcg 420
gaagattttg tcagtgaaga cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
45 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcccc 540
gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaataaata cgggtccatc 720
aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgctc accggcccat cctccaagcc 780
50 ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt 840
tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900
tacgggcccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgcccgtgt taacaccacg 960
gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080
55 ccagcgcttg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140
tactgcatag gggctcttct aatcgctgt atggtggtaa cagtcacact gtgccgaatg 1200
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacccaa 1260
cgtatcccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320
aacaccccg cgggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
60 gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440
ctgacactgg gcaagccctt gggagaaggt tgctttgggc aagtgggtcat ggcggaagca 1500
gtgggaattg acaaaagcaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

gatgatgcca cagagaaaga cttttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620
 attgggaaac acaagaatat cataaatctt cttggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680
 tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccggagg 1740
 ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800
 5 aaggacttgg tgcattgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860
 aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920
 aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980
 accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040
 actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cacttttaggg 2100
 10 ggctcgccct acccagggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160
 agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220
 catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280
 ctactctca caaccaatga ggaatacttg gacctcagcc aacctctcga acagtattca 2340
 cctagttacc ctgacacaag aagtctctgt tcttcaggag atgattctgt tttttctcca 2400
 15 gaccccatgc cttacgaacc atgccttcct cagtatccac acataaacgg cagtgttaaa 2460
 acatga 2466

<210> 86
 20 <211> 2421
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> FGFR3
 <310> NM000142

<400> 86
 30 atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggcgg tggccatcgt ggccggcgcc 60
 tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc 120
 ccagagcccc gccagcagga gcagttgggc ttccgcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180
 tgtccccgcg cgggggtggg tcccatgggg ccactgtct gggtaagga tggcacaggg 240
 ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300
 35 cacgaggact ccggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360
 ttcagtgctg gggtgacaga cgctccatcc tccggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420
 gctgaggaca caggtgtgga cacagggggc ccttactgga cacggccccg gcggatggac 480
 aagaagctgc tggcgtgcc ggccgccaac accgtccgct tccgctgccc agccgctggc 540
 aacccactc cctccatctc ctggtgaag aacggcaggg agttccgcgg cgagcaccgc 600
 attggaggca tcaagctgcg gcacagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgcc 660
 40 tcggaccgcg gcaactacac ctgctcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720
 tacacgctgg acgtgctgga gcgctccccg caccggcccc tctgcaggc ggggctgccg 780
 gccaaccaga cggcgtgct gggcagcgag gtggagtcc actgcaagg gtacatgac 840
 gcacagcccc acatccagt gctcaagcac tggaggtga acggcagcaa ggtgggccc 900
 gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcgggg ctaacaccac cgacaaggag 960
 45 ctagggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg 1020
 gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgt gccagccgag 1080
 gaggagctgg tggaggctga cgaggcggg agtggtgatg caggcatcct cagctacggg 1140
 gtgggcttct tctgttcat cctggtgggt gcggctgtga cgctctgccg cctgcgcagc 1200
 ccccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgtcaag 1260
 50 cgacaggtgt cctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcac 1320
 gcaaggctgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct 1380
 gccgacccca aatgggagct gtctcggggc cggctgacct tgggcaagcc ccttggggag 1440
 ggctgcttcg gccaggtggt catggcggag gccatcgga ttgacaagga ccgggccgcc 1500
 aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg ccactgacaa ggacctgtcg 1560
 55 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcgga aacacaaaaa catcatcaac 1620
 ctgctggggc cctgcacgca gggcggggcc ctgtactgtc tgggtggagta cggggccaag 1680
 ggtaacctgc gggagtctt gcgggcgcgg cggccccgg gcctggacta ctctctcgac 1740
 acctgcaag cccccagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgtcctg tgcctaccag 1800
 gtggccccgg gcattggagta cttggcctcc cagaagtga tccacaggga cctggctgcc 1860
 60 cgcaatgtgc tggtagccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggcccgg 1920
 gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acaaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980
 atggcgccct aggccttgtt tgaccgagtc tactctcacc agagtgcagt ctggtccttt 2040

5 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtaccccg cgtaccccg 2100
 gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagcccg caactgcaca 2160
 cagcacctgt acatgatcat gcgggagtg tggcatgccc cgccctccca gaggcccacc 2220
 ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280
 ctggacctgt cggcgccctt cgagcagtac tccccgggtg gccaggacac cccagctcc 2340
 agtcctcag gggacgactc cgtgtttgcc cagcacctgc tgcccccggc cccaccagc 2400
 agtgggggct cgcgacgtg a 2421

10 <210> 87
 <211> 2102
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> HGF
 <310> E08541

20 <400> 87
 atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaaa tcagcaaaga 60
 ctaccctaata caaaatagat ccagcactga agataaaaaac caaaaaagtg aatactgcag 120
 accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcacttgc aaggcttttg 180
 tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct gggtcccctt caatagcatg tcaagtggag 240
 tgaaaaaaga atttggccat gaatttgacc tctatgaaaa caaagactac attagaaact 300
 25 gcatcattgg taaaggacgc agctacaagg gaacagtatc tatcactaag agtggcatca 360
 aatgtcagcc ctggagttcc atgataccac acgaacacag ctttttgccct tcgagctatc 420
 ggggtaaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggaccct 480
 ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540
 aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catacagaat 600
 30 caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcatc agacaccaca ccggcacaaa ttcttgccctg 660
 aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattgccg caatcccgat ggccagccga 720
 ggccatgggt ctatactctt gaccctcaca ccgctgggga gtactgtgca attaaaacat 780
 gcgctgacaa tactatgaat gacactgatg ttcccttgga acaactgaa tgcattcaag 840
 gtcaaggaga aggtacagg ggcactgtca ataccatttg gaattggaatt ccatgtcagc 900
 35 gttgggattc tcagtatcct cagcagcatg acatgactcc tgaaaatttc aagtgcagg 960
 acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcaccctgg tgttttacca 1020
 ctgatccaaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080
 gacaagattg ttatcgtggg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140
 ctggactaac atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200
 40 ggggaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccg aaatccagat gatgatgctc 1260
 atggaccttg gtgctacacg ggaaatccac tcattccttg ggattattgc cctatttctc 1320
 gttgtgaagg tgataccaca cctacaatag tcaatttaga ccatcccgta atatcttggtg 1380
 ccaaaaggaa acaattgcga gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac ataggatgga 1440
 tgggttagttt gagatacaga aataaacata tctcgaggag atcattgata agggagagtt 1500
 45 ggggttcttac tgcacgacag tgtttccctt ctcgagactt gaaagattat gaagcttggc 1560
 ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacagggt ctcaatgttt 1620
 ccagctgggt atatggccct gaaggatcag atctgggttt aatgaagctt gccaggcctg 1680
 ctgtcctgga tgattttgtt agtacgattg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740
 aaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggcc 1800
 50 tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860
 ggaaggtgac tctgaatgag tctgaaatat gtgctggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920
 catgtgaggg ggattatggt ggcccacttg tttgtgagca acataaaatg agaatgggtc 1980
 ttggtgtcat tgttcctggt cgtggatgtg ccattccaaa tcgtcctggt atttttgtcc 2040
 gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatatt aacatataag gtaccacagt 2100
 55 ca 2102

60 <210> 88
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ID3
<310> XM001539

5 <400> 88
atgaaggcgc tgagcccggt gcgcggctgc tacgaggcgg tgtgctgcct gtcggaacgc 60
agtctggcca tcgcccgggg ccgaggggaag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120
ctggacgaca tgaaccactg ctactcccgc ctgcccgaac tggtagcccg agtcccgaga 180
ggcactcagc ttagccaggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240
10 caggtagtcc tggccgagcc agcccctgga ccccctgatg gccccacct tcccatccag 300
acagccgagc tccctccgga acttgtcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

<210> 89
15 <211> 743
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
20 <302> IGF2
<310> NM000612

<400> 89
25 atgggaatcc caatggggaa gtgatgctg gtgcttctca ccttcttggc cttcgccctg 60
tgctgcattg ctgcttaccg cccagtgag accctgtgcg gcggggagct ggtggacacc 120
ctccagttcg tctgtgggga ccgcccgttc tacttcagca ggcccgaag ccgtgtgagc 180
cgtcgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240
gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcc gagagggacg tgtcgacccc tccgaccgtg 300
cttccggaca acttcccag ataccccgtg ggcaagttct tccaatatga cacctggaag 360
30 cagtcacccc agcgcctgcg caggggcctg cctgccctcc tgcgtgcccg ccggggtcac 420
gtgctcgcca aggagctcga ggcgttcagg gaggccaaac gtcacgtcc cctgattgct 480
ctaccacccc aagaccccgc ccacgggggc gccccccag agatggccag caatcggaag 540
tgagcaaaac tgcgcgaagt ctgcagcccg gcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600
acggacgttt ccatcaggtt ccatcccgaa aatctctcgg ttccacgtcc ccctggggct 660
35 tctcctgacc cagtcctcgt gcccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720
ccatcgggct gaggaagcac agc 743

<210> 90
40 <211> 7476
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
45 <302> IGF2R
<310> NM000876

<400> 90
50 atgggggccc ccgcccggcc gagccccac ctggggcccg cgcgcgcccg ccgcccgcag 60
cgctctctgc tccctgctgca gctgctgctg ctgctgctg ccccgggggtc cagcagggcc 120
caggccgccc cgttccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180
aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtccagtg cgggccatca 240
agtgtgttt tatgacgca cttgaagaca cgcacttata attcagtggt tgactctggt 300
ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgcagctg tgaccagcaa 360
55 ggcacaaatc acagagtcca gagcagcatt gccttcctgt gtgggaaaac cctgggaact 420
cctgaatttg taactgcaac agaattgtgt cactactttg agtggaggac cactgcagcc 480
tgcaagaaag acatatctaa agcaaataag gaggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540
ttgagggaag atgatctcaa tccctctgac aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600
tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagtag acatagacac actacgagac 660
60 ccaggttcac agctgcgggc ctgtccccc ggcaactgcc cctgcctggt aagaggacac 720
caggcgtttg atgttgcca gcccggggac ggactgaagc tgggtgcgcaa ggacaggctt 780
gtcctgagtt acgtgagga agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

5 ggggtgacta ttacatttgt ttgcccgtcg gagcggagag agggcaccat tcccaaactc 900
 acagctaaat ccaactgccg ctatgaaatt gaggggatta ctgagtatgc ctgccacaga 960
 gattacctgg aaagtaaaac ttgttctctg agcggcgagc agcaggatgt ctccatagac 1020
 ctacacaccac ttgcccagag cggaggttca tcctatatatt cagatggaaa agaataattt 1080
 10 ttttatttga atgtctgtgg agaaactgaa atacagttct gtaataaaaa acaagctgca 1140
 gtttgccaag tgaanaagag cgatacctct caagtcaaaag cagcaggaag ataccacaat 1200
 cagaccctcc gatattcgga tggagacctc accttgatat attttggagg tgatgaatgc 1260
 agctcagggt ttccagcgat gagcgtcata aactttgagt gcaataaaac cgcaggtaac 1320
 gatgggaaag gaactcctgt attcacaggg gaggttgact gcacctactt cttcacatgg 1380
 15 gacacggaat acgcctgtgt taaggagaag gaagacctcc tctgcggtgc caccgacggg 1440
 aagaagcgct atgacctgtc cgcgctgggc cgccatgcag aaccagagca gaattgggaa 1500
 gctgtggatg gcagtcagac ggaaacagag aagaagcatt ttttcattaa tatttgtcac 1560
 agagtgtctg aggaaggcaa ggcacgaggg tgtcccagag acgcggcagt gtgtgcagtg 1620
 gataaaaaatg gaagtaaaaa tctgggaaaa tttatttctc ctcccatgaa agagaaagga 1680
 20 aacattcaac tctcttatcc agatggtgat gattgtgggc atggcaagaa aattaaaact 1740
 aatatcacac ttgtatgcaa gccaggtgat ctggaaagtg caccagtgtt gagaacttct 1800
 ggggaaggcg gttgctttta tgagtttgag tggcgacacag ctgcggcctg tgtgctgtct 1860
 aagacagaag gggagaactg cacggtcttt gactcccagg cagggttttc ttttgactta 1920
 25 tcacctctca caaagaaaaa tgggtgcctat aaagtggaga caaagaagta tgacttttat 1980
 ataaatgtgt gtggcccggg gtctgtgagc cctgtcagc cagactcagg agcctgccag 2040
 gtggcaaaaa gtgatgagaa gacttggaaac ttgggtctga gtaatgcgaa gctttcata 2100
 tatgatggga tgatccaact gaactacaga ggcggcacac cctataacaa tgaaagacac 2160
 acaccgagag ctacgctcat cacctttctc tgtgatcgag acgcgggagt gggcttccct 2220
 30 gaatatcagg aagaggataa ctccacctac agcttccggg ggtacaccag ctatgcctgc 2280
 ccggaggagc ccctggaatg cgtagtacc gacccctcca cgctggagca gtacgacctc 2340
 tccagtctgg caaaatctga aggtggcctt ggaggaaact ggtatgccat ggacaactca 2400
 ggggaacatg tcacgtggag gaaatactac attaacgtgt gtcggcctct gaatccagt 2460
 ccgggctgca accgatatgc atcggcttgc cagatgaagt atgaaaaaga tcagggtctcc 2520
 35 ttactgaag tgggttccat cagtaacttg ggaatactg aatgggtcgg cctgcaccac ggtggttgag 2580
 gacagcggca gcctccttct ggaatactg aatgggtcgg cctgcaccac ggtggttgag 2640
 agacagacca catataccac gaggatccat ctgctctgct ccaggggcag gctgaacagc 2700
 caccocatct tttctctcaa ctgggagtgt gtggtcagtt tcctgtggaa cacagaggct 2760
 gcctgtccca ttacagacaac gacggataca gaccaggctt gctctataag ggatcccaac 2820
 40 agtggatttg tgtttaatct taatccgcta aacagttcgc aaggatataa cgtctctggc 2880
 attgggaaga tttttatggt taatgtctgc ggcacaaatgc ctgtctgtgg gaccatcctg 2940
 ggaaaacctg cttctggctg tgaggcagaa acccaaaactg aagagctcaa gaattggaag 3000
 ccagcaaggc cagtcggaat tgagaaaagc ctccagctgt ccacagaggg cttcatcact 3060
 ctgacctaca aagggcctct ctctgccaaa ggtaccgctg atgcttttat cgtccgcttt 3120
 45 gtttgcaatg atgatgttta ctacgggccc ctcaaatcc tgcatcaaga tatcgactct 3180
 gggcaaggga tccgaaacac ttactttgag tttgaaaccg cgttggcctg tgttctctct 3240
 ccagtggact gccaaagtac cgacctggct ggaaatgagt acgacctgac tggcctaagc 3300
 acagtcagga aaccttggac ggctgttgac acctctgtcg atgggagaaa gaggactttc 3360
 50 tatttgagcg tttgcaatcc tctcccttac attcctggat gccagggcag cgcagtgggg 3420
 tottgcttag tgtcagaagg caatagctgg aatctgggtg tgggtgcagat gactcccaa 3480
 gccgcggcga atggatcttt gagcatcatg tatgtcaacg gtgacaagtg tgggaaccag 3540
 cgcttctcca ccaggatcac gtttgagtgt gctcagatat cgggctcacc agcatttcag 3600
 cttcaggatg gttgtgagta cgtgtttatc tggagaactg tggagacctg tcccgttgtc 3660
 agagtggaaag gggacaactg tgaggtgaaa gacccaaggc atggcaactt gtatgacctg 3720
 55 aagcccctgg gcctcaacga caccatcggt agcgtggcg aatacactta ttacttccgg 3780
 gtctgtggga agctttctct agacgtctgc cccacaagtg acaagtccaa ggtggtctcc 3840
 tcatgtcagg aaaagcggga accgcagggg tttcacaagg tggcaggtct cctgactcag 3900
 aagctaaact atgaaaatgg cttgttaaaa atgaacttca cgggggggga cacttgccat 3960
 aaggtttatc agcgctccac ttactctgtg accgcggcac ccagcggcca 4020
 60 gtatttctaa aggagacttc agattgttcc tacttgtttg agtggcgaaac gcagtatgcc 4080
 tgcccacctt tcgatctgac tgaatgttca ttcaaagatg gggctggcaa ctccctcgac 4140
 ctctcgctcc tgtcaaggta cagtgaacaac tgggaagcca tcaactgggac gggggaccgg 4200
 gagcactacc tcatcaatgt ctgcaagtct ctggccccgc aggtgggac tgagccgtgc 4260
 cctccagaag cagcccggtg tctgctgggt ggctccaagc ccgtgaacct cggcagggta 4320
 agggacggac ctcaagtggag agatggcata attgtctctg aatacgttga tggcgactta 4380
 65 tgtccagatg ggattcggaa aaagtcaacc accatccgat tcacctgcag cgagagccaa 4440
 gtgaactcca ggcccatggt catcagcgcc gtggaggact gtgagtacac ctttgcctgg 4500
 cccacagcca cagcctgtcc catgaagagc aacgagcatg atgactgcca ggtcaccaac 4560

ccaagcacag gacacctgtt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620
 gcttacacag agaaggggtt ggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680
 cctggcgtgg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740
 ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtoccc ttgtccctcc 4800
 5 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgatc agtttcgtgt gcaggcctga ggccgggcca 4860
 accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcaactctctt cttctcctgg 4920
 cacacgcgcg tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980
 gttgacttgt ccccccttat tcatcgcaact ggtggttatg aggcctatga tgagagttag 5040
 gatgatgcct ccgataccaa ccttgatttc tacatcaata tttgtcagcc actaaatccc 5100
 10 atgcacgcag tgccctgtcc tgccggagcc gctgtgtgca aagttcctat tgatggtccc 5160
 cccatagata ttggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220
 tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc tttagcgaca agcatttcaa ctacacctcg 5280
 ctcacgcgct ttcactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gtttaaggacc 5340
 agcagagtgcg actttgtgtt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagttagg 5400
 15 atggatggct gtaccctgac agatgagcag ctccctctaca gcttcaactt gtccagcctt 5460
 tccacgagca cctttaaggt gactcgcgac tcgcgcacct acagcgttgg ggtgtgcacc 5520
 tttgcagtcg gggcagaaca aggaggtgtt aaggacggag gagtctgtct gctctcaggc 5580
 accaaggggg catccttttg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640
 gaagcggctg ttttaagtta cgtgaatggg gatcggttgc ctccagaaac cgatgacggc 5700
 20 gtccctctgt tcttccccct catattcaat ggggaagagct acgaggagtg catcatagag 5760
 agcagggcga agctgtgtgt tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820
 ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagtg tgatgaagat 5880
 gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940
 tggaaaacaa aagttgtctg ccctccaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000
 25 aaaacctacg acctgcggtt gctctcctct ctcaccgggt cctggctcctt ggtccacaac 6060
 ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aagggccccct gggctgctct 6120
 gaaagggcca gcatttgcag aaggaccaca actggtgacg tccaggtcct gggactcgtt 6180
 cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagtgttg tccagtgact caaaggttat 6240
 ccgtgtgtgt gaaataagac cgcacctcct gtgatagaat tgacctgtac aaagacggtg 6300
 30 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca cttactactt cagctggggc 6360
 tcccgggtcg cctgcgccgt gaagcctcag gaggtgcaga tggatgaatg gaccatcacc 6420
 aacctataa atggcaagag cttcagcctt ggagatattt attttaagct gttcagagcc 6480
 tctgggaca tgaggaccaac tgggggacaac tacctgtatg agatccaact ttcctccatc 6540
 35 acaagctcca gaaacccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gccaacgat 6600
 cagcacttca gtcggaaagt tggaaacctt gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660
 gatctcgatg tctgttttgc ctcttcctct aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720
 tcttcacca tcttcttcca ctgtgacctt ctggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780
 40 cactgagctg ccgactgcca gtacctcttc tcttggtaca cctcagcgtt gtgtcctctg 6840
 ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggg gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900
 gaacggagcc aggcagtcgg cgcggtgtct agcctgtctg tgggtggcgt cacctgtctg 6960
 ctgctggccc tgttgcctca caagaaggag aggggggaaa cagtgataag taagctgacc 7020
 acttgcgtga ggagaagttc caacgtgtcc tacaaatact caaaggtgaa taaggaagaa 7080
 45 gagacagatg agaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tctccacgg 7140
 cagggaaagg aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtga agccctcagc 7200
 tccctgcatg gggatgacca ggacagttag gatgaggttc tgaccatccc agaggtgaaa 7260
 gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagtggagaa cgacagagc 7320
 aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaaggcgagg 7380
 50 aaagggaagt ccagctctgc acagcagaag acagttagct ccaccaagct ggtgtccttc 7440
 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

<210> 91

<211> 4104

<212> DNA

55 <213> Homo sapiens

<300>

<302> IGF1R

<310> NM000875

60

<400> 91

atgaagtctg gctccggagg aggggtcccc acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60

| | | | | | | | |
|----|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|------|
| | gccgcgctct | cgctctggcc | gacgagtga | gaaatctgcg | ggccaggcat | cgacatccgc | 120 |
| | aacgactatc | agcagctgaa | gcgcctggag | aactgcacgg | tgatcgaggg | ctacctccac | 180 |
| | atcctgctca | tctccaaggc | cgaggactac | cgagctacc | gcttcccaa | gctcacggtc | 240 |
| 5 | attaccgagt | acttgctgct | gttccgagtg | gctggcctcg | agagcctcgg | agacctcttc | 300 |
| | cccaacctca | cggtcatccg | cggtctggaaa | ctcttctaca | actacgocct | ggtcattcttc | 360 |
| | gagatgacca | atctcaagga | tattgggctt | tacaacctga | ggaacattac | tcggggggcc | 420 |
| | atcaggattg | agaaaaatgc | tgacctctgt | tacctctcca | ctgtggactg | gtccctgac | 480 |
| | ctggatgcgg | tgtccaataa | ctacattgtg | gggaataagc | cccaaaggga | atgtggggac | 540 |
| 10 | ctgtgtccag | ggaccatgga | ggagaagccg | atgtgtgaga | agaccaccat | caacaatgag | 600 |
| | tacaactacc | gctgctggac | cacaaaccgc | tgccagaaaa | tgtgcccaag | cacgtgtggg | 660 |
| | aagcgggcgt | gcaccgagaa | caatgagtgc | tgccaccccg | agtgcctggg | cagctgcagc | 720 |
| | gcgcctgaca | acgacacggc | ctgtgtagct | tgccgccact | actactatgc | cggtgtctgt | 780 |
| | gtgcctgcct | gcccgcctca | cacctacagg | tttgagggct | ggcgctgtgt | ggaccgtgac | 840 |
| 15 | ttctgcgcca | acatcctcag | cgccgagagc | agcgactccg | aggggtttgt | gatccacgac | 900 |
| | ggcgagtgca | tgaggagtg | ccctcgggc | ttcatccgca | acggcagcca | gagcatgtac | 960 |
| | tgcattccct | gtgaaggctc | ttgcccgaag | gtctgtgagg | aagaaaagaa | aaacaaagacc | 1020 |
| | attgattctg | ttacttctgc | tcagattgct | caaggatgca | ccattctcaa | gggcaatttg | 1080 |
| | ctcattaaca | tccgacgggg | gaataacatt | gcttcagagc | tggagaactt | catggggctc | 1140 |
| 20 | atcgaggtgg | tgacgggcta | cgtgaagatc | cgccattctc | atgccttggg | ctccttcttc | 1200 |
| | ttcctaaaaa | accttcgcct | catcctagga | gaggagcagc | tagaaggga | ttactccttc | 1260 |
| | tacgtcctcg | acaaccagaa | cttgacgcaa | ctgtgggact | gggaccaccg | caacctgacc | 1320 |
| | atcaaagcag | ggaaaatgta | ctttgctttc | aatcccaaat | tatgtgtttc | cgaaatttac | 1380 |
| | cgcatggagg | aagtgcgggg | gactaaaggg | cgccaaagca | aaggggacat | aaacaccagg | 1440 |
| 25 | aacaacgggg | agagagcctc | ctgtgaaagt | gacgtcctgc | atttcacctc | caccaccacg | 1500 |
| | tcgaagaatc | gcattcatcat | aacctggcac | cggtaccggc | ccctgacta | cagggatctc | 1560 |
| | atcagcttca | ccgtttacta | caaggaagca | ccctttaaga | atgtcacaga | gtatgatggg | 1620 |
| | caggatgcct | gcggctccaa | cagctggaac | atggtggacg | tggacctccc | gcccacaacg | 1680 |
| | gacgtggagc | ccggcatctt | actacatggg | ctgaagccct | ggactcagta | cgccgtttac | 1740 |
| 30 | gtcaaggctg | tgacctcac | catggtggag | aacgaccata | tccgtggggc | caagagttag | 1800 |
| | atcttgtaca | ttcgacccaa | tgcttcagtt | ccttccattc | ccttggacgt | tctttcagca | 1860 |
| | tcgaactcct | cttctcagtt | aatcgtgaag | tggaaacctc | cctctctgcc | caacggcaac | 1920 |
| | ctgagttact | acattgtgcg | ctggcagcgg | cagcctcagg | acggctacct | ttaccggcac | 1980 |
| | aattactgct | ccaaagacaa | aatccccatc | aggaagtatg | ccgacggcac | catcgacatt | 2040 |
| 35 | gaggaggtca | cagagaaccc | caagactgag | gtgtgtgggtg | gggagaaagg | gccttgctgc | 2100 |
| | gcctgccccca | aaactgaagc | cgagaagcag | gccgagaagg | aggaggctga | ataccgcaaa | 2160 |
| | gtcttttgaga | atttctctgca | caactccatc | ttcgtgcccc | gacctgaaag | gaagcggaga | 2220 |
| | gatgtcatgc | aagtggccaa | caccaccatg | tccagccgaa | gcaggaacac | cacggccgca | 2280 |
| | gacacctaca | acatcaccca | cccggaagag | ctggagacag | agtacccttt | ctttgagagc | 2340 |
| 40 | agagtggata | acaaggagag | aactgtcatt | tctaaccctc | ggcctttcac | attgtaccgc | 2400 |
| | atcgatatcc | acagctgcaa | ccacgaggct | gagaagctgg | gctgcagcgc | ctccaaactc | 2460 |
| | gtcttttgcaa | ggactatgcc | cgcagaagga | gcagatgaca | ttcctggggc | agtgacctgg | 2520 |
| | gagccaaggc | ctgaaaactc | catcttttta | aagtggccgg | aacctgagaa | tcccaatgga | 2580 |
| | ttgattctaa | tgtatgaaat | aaaatacggg | tcacaagttg | aggatcagcg | agaatgtgtg | 2640 |
| 45 | tccagacagg | aatacaggaa | gtatggaggg | gccaaagctaa | accggctaaa | cccggggaac | 2700 |
| | tacacagccc | ggattcaggc | cacatctctc | tctgggaatg | ggctcgtggc | agatcctgtg | 2760 |
| | ttcttctatg | tccaggccaa | aacaggatat | gaaaacttca | tccatctgat | catcgctctg | 2820 |
| | cccgctcgctg | tcctgttgat | cgtgggaggg | ttggtgatta | tgctgtacgt | cttccataga | 2880 |
| | aagagaaaata | acagcaggct | ggggaatgga | gtgctgtatg | cctctgtgaa | cccgagtac | 2940 |
| 50 | ttcagcgctg | ctgatgtgta | cgttcctgat | gagtgggagg | tggctcggga | gaagatcacc | 3000 |
| | atgagccggg | aacttgggca | ggggtcggtt | gggatggtct | atgaaggagt | tgccaagggt | 3060 |
| | gtggtgaaag | atgaacctga | aaccagagtg | gccattaaaa | cagtgaacga | ggccgcaagc | 3120 |
| | atgctgtgaga | ggattgagtt | tctcaacgaa | gcttctgtga | tgaaggagt | caattgtcac | 3180 |
| | catgtgggtg | gattgtggg | tgtggtgtcc | caaggccagc | caacactggg | catcatggaa | 3240 |
| 55 | ctgatgacac | ggggcgatct | caaaagttat | ctccggtctc | tgaggccaga | aatggagaat | 3300 |
| | aatccagtc | tagcacctcc | aagcctgagc | aagatgatcc | agatggccgg | agagattgca | 3360 |
| | gacggcatgg | catacctcaa | cgccaataag | ttcgtccaca | gagaccttgc | tgcccggaat | 3420 |
| | tgcattgtag | ccgaagattt | cacagtcaaa | atcggagatt | ttggtatgac | gcgagatatc | 3480 |
| | tatgagacag | actattaccg | gaaaggagcg | aaagggtgc | tgcccggtgc | ctggatgtct | 3540 |
| 60 | cctgagtc | tcaaggatgg | agtccttacc | acttactcgg | acgtctggtc | cttcggggtc | 3600 |
| | gtcctctggg | agatcgccac | actggccgag | cagccctacc | agggcttgtc | caacgagcaa | 3660 |
| | gtccttcgct | tcgtcatgga | gggcggcctt | ctggacaagc | cagacaactg | tcctgacatg | 3720 |
| | ctgtttgaac | tgatgcgcac | gtgctggcag | tataaccca | agatgaggcc | ttccttctctg | 3780 |

gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gagcctggct tccgggaggt ctccttctac 3840
 tacagcgagg agaacaagct gcccgagccg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900
 gagagcgctcc ccctggaccc ctcggcctcc tcgtccctccc tgccactgcc cgacagacac 3960
 tcaggacaca aggccgagaa cggccccggc cctgggggtgc tggctcctcg cgccagcttc 4020
 5 gacgagagac agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg ggccttgccg 4080
 ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

<210> 92
 10 <211> 726
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 15 <302> PDGFB
 <310> NM002608

<400> 92
 20 atgaatcgct gctggggcgct cttcctgtct ctctgtgtgt acctgcgtct ggtcagcgcc 60
 gaggggggacc ccattcccga ggagctttat gagatgtgtga gtgaccactc gatccgctcc 120
 tttgatgatc tccaacgcct gctgcacgga gaccccgagg aggaagatgg ggccgagttg 180
 gacctgaaca tgacccgctc ccactctgga ggcgagctgg agagcttggc tcgtggaaga 240
 aggagcctgg gtccctgac cattgtgtgag ccggccatga tcgccgagtg caagacgcgc 300
 accgaggtgt tcgagatctc ccggcgctc atagaccgca ccaacgcca cttcctgttg 360
 25 tggccgcccct gtgtggaggt gcagcgctgc tccggctgtc gcaacaaccg caacgtgcag 420
 tgccgccccca ccaggtgca gctgcgacct gtccaggtga gaaagatcga gattgtgctg 480
 aagaagccaa tctttaagaa ggccacggtg acgttggaag accacctggc atgcaagtgt 540
 gagacagtgg cagctgcacg gctgtgacc cgaagcccg ggggttcca ggagcagcga 600
 gccaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacgggtgc gagtccgccc gcccccag 660
 30 ggcaagcacc ggaaattcaa gcacacgcac gacaagacgg cactgaagga gacccttggg 720
 gcctag 726

<210> 93
 35 <211> 1512
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 40 <302> TGFbetaR1
 <310> NM004612

<400> 93
 45 atggaggcgg cggtcgtgtc tcgcgtccc cggtgtctcc tctcgtgtct ggcgggcgcg 60
 gggcgggcgg cgggcgcgct gctcccgggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120
 tgtacaaaag acaattttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgcacagag 180
 accacagaca aagttataca caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga 240
 gataggcctt ttgtatgtgc accctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300
 tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa cttccaacta ctgtaaagtc atcacctggc 360
 50 cttggctcctg tggaaactggc agctgtcatt gctggaccag tgtgcttcgt ctgcatctca 420
 ctcatgttga tgggtctatat ctgccacaac cgcactgtca ttcaccatcg agtgccaaat 480
 gaagaggacc cttcattaga tcgccctttt atttccagagg gtactacgtt gaaagactta 540
 atttatgata tgacaacgtc aggttctggc tcaggtttac cattgtctgt tcagagaaca 600
 attgcgagaa ctattgtgtt acaagaaagc attggcaaaag gtcgatttgg agaagtttgg 660
 55 agaggaaagt ggcggggaga agaagttgct gttaagatat tctcctctag agaagaactg 720
 tcgtgggttcc gtgaggcaga gatttatcaa actgtaattg tacgtcatga aaacatcctg 780
 ggatttatag cagcagacaa taaagacaat ggtacttgga ctacgtctg gttggtgtca 840
 gattatcatg agcatggatc cctttttgat tacttaaaaca gatacacagt tactgtggaa 900
 ggaatgataa aacttgctct gtccacggcg agcggctctg cccatcttca catggagatt 960
 60 gttgtgtaccc aaggaaagcc agccattgct ctatagattt tgaaatcaaa gaatatcttg 1020
 gtaaagaaga atggaacttg ctgtattgca gacttaggac tggcagtaag acatgattca 1080
 gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc 1140

5 cctgaagttc tcgatgattc cataaatatg aaacattttg aatccttcaa acgtgctgac 1200
atctatgcaa tgggcttagt attctgggaa attgctcgac gatgttccat tgggtggaatt 1260
catgaagatt accaactgcc ttattatgat cttgtacctt ctgacccatc agttgaagaa 1320
atgagaaaag ttgtttgtga acagaagtta aggccaaata tcccaaacag atggcagagc 1380
tgtgaagcct tgagagtaat ggctaaaatt atgagagaat gttggtatgc caatggagca 1440
gctaggctta cagcattgcg gattaagaaa acattatcgc aactcagtca acaggaaggc 1500
atcaaaatgt aa 1512

10 <210> 94
<211> 4044
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15 <300>
<302> Flk1
<310> AF035121

20 <400> 94
atgcagagca aggtgctgct ggccgtcgcc ctgtggctct gcgtggagac ccggggccgcc 60
tctgtgggtt tgcttagtgt ttctcttgat ctgcccaggg tcagcataca aaaagacata 120
cttacaatta aggctaatac aactcttcaa attacttgca ggggacagag ggacttggac 180
tggctttggc ccaataatca gagtggcagt gagcaaaagg tggaggtgac tgagtgcagc 240
gatggcctct tctgtaagac actcacaatt ccaaaagtga tcggaaatga cactggagcc 300
25 tacaagtgtc tctaccggga aactgacttg gcctcggtca tttatgtcta tgttcaagat 360
tacagatctc catttattgc ttctgttagt gaccaacatg gagtctgtga cttactgag 420
aacaataaaca aaactgtggt gattccatgt ctgggtcca tttcaaatct caactgtgca 480
ctttgtgcaa gataccaga aaagagattt gttcctgatg gtaacagaat ttcctgggac 540
agcaagaagg gctttactat tcccagctac atgatcagct atgctggcat ggtcttctgt 600
30 gaagcaaaaa ttaatgatga aagttaccag tctattatgt acatagttgt cgttgtaggg 660
tataggattt atgatgtggt tctgagtcog tctcatggaa ttgaactatc tgttggagaa 720
aagcttgtct taaattgtac agcaagaact gaactaaatg tggggattga cttcaactgg 780
gaataccctt cttcgaagca tcagcataag aaacttgtaa accgagacct aaaaaccag 840
tctgggagtg agatgaagaa atttttgagc accttaacta tagatggtgt aaccggagt 900
35 gaccaaggat tgtacacctg tgcagcatcc agtgggctga tgaccaagaa gaacagaca 960
tttgtcaggg tccatgaaaa accttttgtt gcttttggaa gtggcatgga atctctggtg 1020
gaagccacgg tgggggagcg tgtcagaatc cctgcgaagt accttggtta cccaccccca 1080
gaaataaaat ggtataaaaa tggaaatacc cttagtcca atcacacaat taaagcgggg 1140
catgtactga cgattatgga agtgagtga agagacacag gaaattacac tgtcatcctt 1200
40 accaatccca tttcaaagga gaagcagagc catgtggtct ctctggttgt gtatgtccca 1260
cccagattg gtgagaaatc tctaattctc cctgtggatt cctaccagta cggcaccact 1320
caaactgtga catgtacggt ctatgccatt cctccccgc atcacatcca ctggtattgg 1380
cagttggagg aagagtgcgc caacgagccc agccaagctg tctcagtgc aaaccatac 1440
ccttgtgaag aatggagaag tgtggaggac ttccagggag gaaataaaat tgaagttaat 1500
45 aaaaatcaat ttgtctaat tgaaggaaaa aacaaaactg taagtaccct tgttatccaa 1560
gcggaatg tgtagcctt gtacaaatgt gaagcggta acaaaagtcg gagaggagag 1620
agggtgatct ccttccacgt gaccaggggt cctgaaatta ctttgcaacc tgacatgcag 1680
cccactgagc aggagagcgt gtctttgttg tgcactgcag acagatctac gtttgagAAC 1740
ctcacatggt acaagcttgg cccacagcct ctgccaatcc atgtgggaga gttgcccaca 1800
50 cctgtttgca agaacttgga tactctttgg aaattgaatg ccaccatggt ctctaatagc 1860
acaaatgaca ttttgatcat ggagcttaag aatgatcct tgcaggacca aggagactat 1920
gtctgccttg ctcaagacag gaagaccaag aaaagacatt gcgtggctcag gcagctcaca 1980
gtcctagagc gtgtggcacc cagatcaca ggaacctgg agaactcagac gacaagtatt 2040
ggggaaagca tcgaagtctc atgcacggca tctgggaatc cccctccaca gatcatgttg 2100
55 tttaaagata atgagacct tgtagaagac tcaggcattg tattgaagga tgggaaccgg 2160
aacctacta tccgagaggt gaggaaggag gacgaaggcc tctacacctg ccaggcatgc 2220
agtgttcttg gctgtgcaaa agtggaggca tttttcataa tagaagggtgc ccaggaaaag 2280
acgaacttgg aaatcattat tctagtaggc acggcgggtga ttgccatggt cttctggcta 2340
cttctgtgca tcatcctacg gaccgttaag cgggccaatg gaggggaaact gaagacaggc 2400
60 tacttgtcca tctcatgga tccagatgaa ctcccatttg atgaacattg tgaacgactg 2460
ccttatgatg ccagcaaatg ggaattcccc agagaccggc tgaagctagg taagcctctt 2520
ggccgtggtg cctttggcca agtgattgaa gcagatgcct ttggaattga caagacagca 2580

5 acttgacagga cagtagcagt caaaatggtg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640
 gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattgggtc accatctcaa tgtgggtcaac 2700
 cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760
 tttggaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820
 aaagggggcac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880
 cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940
 aagtccttca gtgatgtaga agaagaggaa gtcctgaag atctgtataa ggacttctctg 3000
 accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060
 tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttatac ggagaagaa 3120
 10 gtggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180
 agaaaaggag atgctcgctt ccctttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240
 gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttggtggtt tgctgtggga aatattttcc 3300
 ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
 gaaggaaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
 15 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggg ggaacatttg 3480
 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgctacctc acctgtttcc 3600
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 20 gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 ggtatggctt ttgcctcaga agagctgaaa accttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
 tcttttgggt gaattggtgc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
 25 cagattctcc agcctgactc gggg 4044

<210> 95
 <211> 4017
 30 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> Flt1
 35 <310> AF063657

<400> 95
 atggtcagct actgggacac cgggggtcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60
 acaggatcta gttcagggtc aaaattaaaa gatcctgaac tgagttaaaa aggcaccacg 120
 40 cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180
 tggctctttgc ctgaaatggg tagtaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc 240
 tgtggaatga atggcaaaaca attctgcagt accttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300
 cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtacctt cttcaaagaa gaaggaaaca 360
 gaactctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420
 45 gaaatccccg aaattataca catgactgaa ggaagggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480
 acgtcaccta acatcactgt tacttttaaaa aagttttccac ttgacacttt gatccctgat 540
 ggaaaacgca taactctgga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaatgc aacgtacaaa 600
 gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660
 ctcacacatc gacaaaccaa tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720
 50 aaattactta gaggccatac tcttgtcctc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780
 agagttcaaa tgacctggag ttaccctgat gaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840
 cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900
 atgcagaaca aagacaaaag actttatact tgcgtgtaa ggagtggacc atcattcaaa 960
 tctgttaaca cctcagtgca tatatatgat aaagcattca tctactgtga acatcgaaaa 1020
 55 cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggctcttacc ggctctctat gaaagtgaag 1080
 gcatttccct cgcggaagt tgtatgggtt aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140
 gctcgtctatt tgactcgtgg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200
 gggaattata caatcttgct gagcataaaa catcacaatg tgtttaaaaa cctcactgcc 1260
 actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagac 1320
 60 cgggtctctc acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggatccct 1380
 caacctacaa tcaagtgggt ctggcaccct tgtaaccata atcattccga agcaaggtgt 1440
 gacttttgtt ccaataatga agagtccctt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

5 agaattgaga gcatcactca ggcgatggca ataatagaag gaaagaataa gatggctagc 1560
accttggttg tggctgactc tagaatttct ggaatctaca tttgcatagc ttccaataaa 1620
gttgggactg tgggaagaaa cataagcttt tatatcacag atgtgccaaa tgggtttcat 1680
gttaacttgg aaaaaatgcc gacggaagga gaggacctga aactgtcttg cacagttaac 1740
aagttcttat acagagacgt tacttggtt ttactgcgga cagttaataa cagaacaatg 1800
cactacagta ttagcaagca aaaaatggcc atcactaagg agcactccat cactcttaat 1860
cttaccatca tgaatgtttc cctgcaagat tcaggcacct atgcctgcag agccaggaat 1920
gtatacacag ggggaagaaat cctccagaag aaagaaatta caatcagaga tcagggaagca 1980
ccatacctcc tgcgaaacct cagtgtacac acagtggcca tcagcagttc caccacttta 2040
10 gactgtcatg ctaatggtgt ccccgagcct cagatcactt ggtttaaaaa caaccacaaa 2100
atacaacaag agcctggaat tatttttagga ccagggaagca gcacgctgtt tattgaaaga 2160
gtcacagaag aggatgaagg tgtctatcac tgcaaaagcca ccaaccagaa gggctctgtg 2220
gaaagttcag catacctcac tgttcaagga acctcggaca agtctaactt ggagctgac 2280
actctaactat gcacctgtgt ggctgcgact ctctcttggc tcctattaac cctctttatc 2340
15 cgaaaaatga aaaggtcttc ttctgaaata aagactgact acctatcaat tataatggac 2400
ccagatgaag ttctcttggga tgagcagtgat gagcggtctc cttatgatgc cagcaagtgg 2460
gagtttgccc gggagagact taaactgggc aaatcacttg gaagaggggc ttttgaaaaa 2520
gtggttcaag catcagcatt tggcattaag aaatcaccta cgtgccggac tgtggctgtg 2580
20 aaaatgctga aagagggggc cacggccagc gagtacaaag ctctgatgac tgagctaaaa 2640
atcttgaccc acattggcca ccactgaac gtggttaacc tgctgggagc ctgcaccaag 2700
caaggagggc ctctgatggt gattgttgaa tactgcaaat atggaaatct ctccaactac 2760
ctcaagagca aacgtgactt attttttctc aacaaggatg cagcactaca catggagcct 2820
aagaaagaaa aaatggagcc aggcctggaa caaggcaaga aaccaagact agatagcgtc 2880
accagcagcg aaagctttgc gagctccggc ttccagggaag ataaaagtct gactgatgtt 2940
25 gaggaagagg aggattctga cggtttctac aaggagccca tcactatgga agatctgatt 3000
tcttacagtt ttcaagtggc cagaggcatg gacttctctt cttccagaaa gtgcattcat 3060
cgggacctgg cagcgagaaa cattctttta tctgagaaca acgtggtgaa gatttgtgat 3120
tttggccttg ccgggatat ttataagaac cccgattatg tgagaaaagg agatactcga 3180
cttctcttga aatggatggc tctgaatct atctttgaca aaatctacag caccaagagc 3240
30 gacgtgtggt cttacggagt attgctgtgg gaaatcttct ccttaggtgg gtctccatac 3300
ccaggagtac aaatggatga ggacttttgc agtcgcctga ggggaaggcat gaggatgaga 3360
gctcctgagt actctactcc tgaaatctat cagatcatgc tggactgctg gcacagagac 3420
ccaaaagaaa ggccaagatt tgcagaactt gtggaaaaac taggtgattt gcttcaagca 3480
aatgtacaac aggatggtaa agactacatc ccaatcaatg ccatactgac aggaaatagt 3540
35 gggtttacat actcaactcc tgcttctctt gaggacttct tcaaggaaaag tatttcagct 3600
ccgaagttta attcaggaag ctctgatgat gtcagatatg taaatgcttt caagtccatg 3660
agcctggaaa gaatcaaaac ctttgaagaa cttttaccga atgccacctc catgtttgat 3720
gactaccagg gcgacagcag cactctgttg gcctctccca tgctgaagcg cttcacctgg 3780
actgacagca aacccaaggc ctgcctcaag attgacttga gagtaaccag taaaagtaag 3840
40 gagtcggggc tgtctgatgt cagcaggccc agtttctgcc attccagctg tgggcacgtc 3900
agcgaaggca agcgcaggtt cacctacgac cagctgagc tggaaaggaa aatcgcgtgc 3960
tgctccccgc ccccagacta caactcggtg gtcctgtact ccacccacc catctag 4017

45 <210> 96
<211> 3897
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> Flt4
<310> XM003852

55 <400> 96
atgcagcggg ggcgcgcgct gtgcctgcga ctgtggctct gcctgggact cctggacggc 60
ctggtgagtg gctactccat gacccccccg accttgaaca tcacggagga gtcacacgtc 120
atcgacaccg gtgacagcct gtccatctcc tgcaggggac agcaccacct cgagtgggct 180
tgccaggag ctcaggaggc gccagccacc ggagacaagg acagcgagga cacgggggtg 240
gtgcgagact cgcagggcac agacgccaag cctactgca aggtgttgct gctgcacgag 300
60 gtacatgcc aacgacacagg cagctacgtg tgctactaca agtacatcaa ggcacgcatc 360
gagggcacca cggccgccag ctctacgtg ttctgtgag agttttgagca gccattcatc 420
aacaagcctg acacgctctt ggtcaacagg aaggacgcca tgtgggtgcc ctgtctggtg 480

| | | | | | | | |
|----|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|------|
| | tccatccccg | gcctcaatgt | cacgctgccc | tcgcaaagct | cggtgctgtg | gccagacggg | 540 |
| | caggaggttg | tgtgggatga | ccggcggggc | atgctcgtgt | ccacgccact | gctgcacgat | 600 |
| | gccctgtacc | tgcagtgcga | gaccacctgg | ggagaccagg | acttcctttc | caacccttcc | 660 |
| | ctggtgcaca | tcacaggcaa | cgagctctat | gacatccagc | tgttgcccag | gaagtcgctg | 720 |
| 5 | gagctgctgg | taggggagaa | gctggctcctg | aactgcaccg | tgtgggctga | gtttaaactca | 780 |
| | gggtgtcacct | ttgactggga | ctaccacagg | aagcaggcag | agcggggtaa | gtgggtgccc | 840 |
| | gagcgacgct | cccagcagac | ccacacagaa | ctctccagca | tcctgaccat | ccacaacgtc | 900 |
| | agccagcacg | acctgggctc | gtatgtgtgc | aaggccaaca | acggcatcca | gcgatttcgg | 960 |
| | gagagcaccg | aggctcattgt | gcatgaaaat | cccttcacat | gcgtcgagtg | gctcaaagga | 1020 |
| 10 | cccacctcctg | aggccacggc | aggagacgag | ctggatgaagc | tgcccgtgaa | gctggcagcg | 1080 |
| | tacccccccg | cggagtcca | gtggatcaag | gatggaaaagg | cactgtccgg | gcgccacagt | 1140 |
| | ccacatgccc | tggtgctcaa | ggaggtgaca | gaggccagca | caggcaccta | cacctcggcc | 1200 |
| | ctgtggaact | ccgtgctgg | cctgaggcgc | aacatcagcc | tggagctggg | ggtgaatgtg | 1260 |
| | cccccccaga | tacatgagaa | ggaggcctcc | tccccagca | tctactcgcg | tcacagccgc | 1320 |
| 15 | caggccctca | cctgcacggc | ctacgggggtg | cccctgcctc | tcagcatcca | gtggcactgg | 1380 |
| | cggccctgga | cacctgcaa | gatgtttgccc | cagcgtagtc | tccggcggcg | gcagcagcaa | 1440 |
| | gacctcatgc | cacagtgcgg | tgactggagg | cgaggatgc | cgtaaacccc | cgtgaacccc | 1500 |
| | atcgagagcc | tggacacctg | gaccgagttt | gtggaggga | agaataagac | tgtgagcaag | 1560 |
| | ctggtgatcc | agaatgccaa | cgtgtctgcc | atgtacaagt | gtgtggtctc | caacaagggtg | 1620 |
| 20 | ggccaggatg | agcggctcat | ctacttctat | gtgaccacca | tccccgacgg | cttcaccatc | 1680 |
| | gaatccaagc | catccgagga | gctactagag | ggccagccgg | tgctcctgag | ctgccaagcc | 1740 |
| | gacagctaca | agtagcagca | tctgcgctgg | taccgcctca | acctgtccac | gctgcacgat | 1800 |
| | gcgcacggga | acccgcttct | gctcgactgc | aagaacgtgc | atctgttcgc | cacctctctg | 1860 |
| | gcccgcagcc | tggaggaggt | ggcacctggg | gcgcgccacg | ccacgctcag | cctgagtatc | 1920 |
| 25 | ccccgcgctg | cgcccagagca | cgaggggccac | tatgtgtgcg | aagtgcaga | ccggcgacgc | 1980 |
| | catgacaagc | actgccacaa | gaagtacctg | tcggtgcagg | ccctggaagc | ccctcggtcc | 2040 |
| | acgcagaact | tgaccgacct | cctggtgaac | gtgagcgact | cgctggagat | gcagtgtctg | 2100 |
| | gtggccggag | cgcacgcgcc | cagcatcgtg | tgttacaag | acgagaggct | gctggaggaa | 2160 |
| | aagtctggag | tcgacttggc | ggactccaac | cagaagctga | gcatccagcg | cgtgcgcgag | 2220 |
| 30 | gaggatgcgg | gacgctatct | gtgcagcgtg | tgcaacgcca | agggctgcgt | caactcctcc | 2280 |
| | gccagcgtgg | ccgtggaagg | ctccgaggat | aagggcagca | tggagatcgt | gatccttctc | 2340 |
| | ggtagccggc | tcactcgtgt | cttctctctg | gtcctctctc | tcctcatctt | ctgtaacatg | 2400 |
| | aggaggccgg | cccacgcaga | catcaagagc | ggctacctgt | ccatcatcat | ggacccccgg | 2460 |
| | gagggtgcctc | tggaggagca | atgcgaatac | ctgtcctacg | atgccagcca | gtgggaattc | 2520 |
| 35 | ccccgagagc | ggctgcacct | ggggagagtg | ctcggctacg | gcgccttcgg | gaaggtggtg | 2580 |
| | gaagcctccg | ctttcggcat | ccacaagggc | agcagctgtg | acaccgtggc | cgtgaaaatg | 2640 |
| | ctgaaagagg | gcgccacggc | cagcgagcag | cgcgcgctga | tgtcggagct | caagatcctc | 2700 |
| | attcacatcg | gcaaccacct | caacgtggtc | aacctcctcg | gggcgtgcac | caagcccgag | 2760 |
| | ggccccctca | tggatgatcgt | ggagtctctg | aagtacggca | acctctccaa | cttctctgcg | 2820 |
| 40 | gccaagcggg | acgccttcag | cccctgcgcg | gagaagtctc | ccgagcagcg | cggacgcttc | 2880 |
| | cgcgccatgg | tggagctcgc | caggctggat | cggaggcggc | cggggagcag | cgacagggtc | 2940 |
| | ctcttcgcgc | ggttctcgaa | gaccgagggc | ggagcagggc | gggcttctcc | agaccaagaa | 3000 |
| | gctgaggacc | tgtggctgag | cccgtcgacc | atggaagatc | ttgtctgcta | cagcttccag | 3060 |
| | gtggccagag | ggatggagtt | cctggcttcc | cgaaagtgca | tccacagaga | cctggctgct | 3120 |
| 45 | cggaaacattc | tgctgtcgga | aagcgacgtg | gtgaagatct | gtgactttgg | ccttgcccgg | 3180 |
| | gacatctaca | aagacccccg | ctacgtccgc | aagggcagtg | cccggctgcc | cctgaagtgg | 3240 |
| | atggcccctg | aaagcatctt | cgacaagggtg | tacaccacgc | agagtgcgt | gtggtccttt | 3300 |
| | gggggtgcttc | tctgggagat | cttctctctg | ggggcctccc | cgtacctggg | ggtgcagatc | 3360 |
| | aatgaggagt | tctgccagcg | gctgagagac | ggcacaagga | tgaggggccc | ggagctggcc | 3420 |
| 50 | actcccgcga | tacgcgcgat | catgctgaac | tgctggtccg | gagaccccaa | ggcgagacct | 3480 |
| | gcattctcgg | agctggtgga | gatcctgggg | gacctgctcc | agggcagggg | cctgcaagag | 3540 |
| | gaagaggagg | tctgcatggc | cccgcgcagc | tctcagagct | cagaagaggg | cagcttctcg | 3600 |
| | caggtgtcca | ccatggccct | acacatgcgc | caggctgacg | ctgaggacag | cccgccaaagc | 3660 |
| | ctgcagcgcc | acagcctggc | cgccagggtat | tacaactggg | tgtcctttcc | cgggtgcctg | 3720 |
| 55 | gccagagggg | ctgagaccgg | tggttcctcc | aggatgaaga | catttgagga | attccccatg | 3780 |
| | acccaacga | cctacaaagg | ctctgtggac | aaccagacag | acagtgggat | ggtgctggcc | 3840 |
| | tcggaggagt | ttgagcagat | agagagcagg | catagacaag | aaagcggtt | caggtag | 3897 |

60 <210> 97
 <211> 4071
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> KDR

5 <310> AF063658

<400> 97

| | | | | | | | |
|----|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|------|
| | atggagagca | aggtgctgct | ggccgtcgcc | ctgtggctct | gcgtggagac | ccgggcccgc | 60 |
| | tctgtgggtt | tgccctagtgt | ttctcttgat | ctgcccaggc | tcagcataca | aaaagacata | 120 |
| 10 | cttacaatta | aggctaatac | aactcttcaa | attacttgca | ggggacagag | ggacttgagc | 180 |
| | tggtctttggc | ccaataatca | gagtgccagt | gagcaaaagg | tgagggtgac | tgagtgcagc | 240 |
| | gatggcctct | tctgtaagac | actcacaatt | ccaaaagtga | tcggaaatga | cactggagcc | 300 |
| | tacaagtgtc | tctaccggga | aactgacttg | gcctcgggtc | tttatgtcta | tggtcaagat | 360 |
| | tacagatctc | cattttattgc | ttctgttagt | gaccaacatg | gagtcgtgta | cattactgag | 420 |
| 15 | aacaaaaaca | aaactgtggt | gattccatgt | ctcgggtcca | tttcaaactc | caactgtgtc | 480 |
| | ctttgtgcaa | gatacccgag | aaagagattt | gttcctgatg | gtaacagaat | ttcctgggac | 540 |
| | agcaagaagg | gctttactat | tcccagctac | atgatcagct | atgctggcat | ggtcttctgt | 600 |
| | gaagcaaaaa | ttaatgatga | aagttaccag | tctattatgt | acatagttgt | cggtgtaggg | 660 |
| | tataggattt | atgatgtggt | tctgagtcgc | tctcatggaa | ttgaactatc | tggtggagaa | 720 |
| 20 | aagcttgtct | taaattgtac | agcaagaact | gaactaaatg | tgaggattga | cttcaactgg | 780 |
| | gaataccctt | cttcgaagca | tcagcataag | aaacttgtaa | accgagacct | aaaaaccag | 840 |
| | tctgggagtg | agatgaagaa | atttttgagc | accttaacta | tagatgggtg | aaccgggagt | 900 |
| | gaccaaggat | tgtacacctg | tgacagcatc | agtgggctga | tgaccaagaa | gaacagcaca | 960 |
| | tttgtcaggg | tccatgaaaa | accttttggt | gcttttggaa | gtggcatgga | atctctgggt | 1020 |
| 25 | gaagccacgg | tgggggagcg | tgtcagaatc | cctgcgaagt | accttggtta | cccccccca | 1080 |
| | gaaataaaaat | ggtataaaaa | tggaaatccc | cttgagtcca | atcacacaat | taaaagcggg | 1140 |
| | catgtactga | cgattatgga | agtgagtga | agagacacag | gaaattacac | tgtcatcctt | 1200 |
| | accaatccca | tttcaaagga | gaagcagagc | catgtgggtc | ctctggttgt | gtatgtccca | 1260 |
| | cccagattg | tgtgagaaatc | tctaattctc | cctgtggatt | cctaccagta | cggcaccact | 1320 |
| 30 | caaacgctga | catgtacggt | ctatgccatt | cctccccgc | atcacatcca | ctggtattgg | 1380 |
| | cagttggagg | aagagtgcgc | caacgagccc | agccaagctg | tctcagtgc | aaaccatac | 1440 |
| | ccttgtgaag | aatggagaag | tgtggaggac | ttccagggag | gaaataaaaat | tgaagttaat | 1500 |
| | aaaaatcaat | tgtctcta | tgaagaaaaa | aacaaaactg | taagtaccct | tggtatccaa | 1560 |
| | gcggaatg | tgtcagcttt | gtacaaatgt | gaagcgggtc | acaaagtcgg | gagaggagag | 1620 |
| 35 | agggtgatct | ccttccacgt | gaccaggggt | cctgaaatta | ctttgcaacc | tgacatgcag | 1680 |
| | cccactgagc | aggagagcgt | gtctttgtgg | tgcactgcag | acagatctac | gtttgagaac | 1740 |
| | ctcacatggt | acaagcttgg | cccacagcct | ctgccaatcc | atgtgggaga | gttgcccaca | 1800 |
| | cctgtttgca | agaacttgga | tactctttgg | aaattgaatg | ccaccatgtt | ctctaatagc | 1860 |
| | acaaatgaca | ttttgatcat | ggagctttaag | aatgcaccc | tgcaggacca | aggagactat | 1920 |
| 40 | gtctgccttg | ctcaagacag | gaagaccaag | aaaagacatt | gcgtgggtcag | gcagctcaca | 1980 |
| | gtcctagagc | gtgtggcacc | cacgatcaca | ggaaacctgg | agaatcagac | gacaagtatt | 2040 |
| | ggggaaagca | tcgaagtctc | atgcacggca | tctgggaatc | cccctccaca | gatcatgtgg | 2100 |
| | tttaaagata | atgagaccct | tgtagaagac | tcaggcattg | tattgaagga | tggaaccggg | 2160 |
| | aacctcacta | tccgcagagt | gaggaaggag | gacgaaggcc | tctacacctg | ccaggcatgc | 2220 |
| 45 | agtgttcttg | gctgtgcaaa | agtggaggca | tttttcataa | tagaagggtg | ccaggaaaaag | 2280 |
| | acgaacttgg | aaatcattat | tctagtaggc | acggcgggtg | ttgccatgtt | cttctggcta | 2340 |
| | cttcttgtca | tcattcctacg | gaccgttaag | cgggccaatg | gaggggaact | gaagacaggc | 2400 |
| | tacttgtcca | tcgtcatgga | tccagatgaa | ctcccattgg | atgaacattg | tgaacgactg | 2460 |
| | ccttatgatg | ccagcaaatg | ggaattcccc | agagaccggc | tgaagctagg | taagcctctt | 2520 |
| 50 | ggccgtggtg | cotttggcca | agtgattgaa | cgagatgcct | ttggaattga | caagacagca | 2580 |
| | acttgcagga | cagtagcagt | caaaatgttg | aaagaaggag | caacacacag | tgagcatcga | 2640 |
| | gctctcatgt | ctgaactcaa | gatcctcatt | catattggtc | accatctcaa | tgtgggtcaac | 2700 |
| | cttctaggtg | cctgtaccaa | gccaggaggg | ccactcatgg | tgatttgtga | attctgcaaa | 2760 |
| | tttgaaaacc | tgtccactta | cctgaggagc | aagagaaatg | aatttgtccc | ctacaagacc | 2820 |
| 55 | aaaggggcac | gattccgtca | agggaaagac | tacgttggag | caatccctgt | ggatctgaaa | 2880 |
| | cggcgcttgg | acagcatcac | cagtagccag | agctcagcca | gctctggatt | tgtggaggag | 2940 |
| | aagtccttca | gtgatgtaga | agaagaggaa | gctcctgaag | atctgtataa | ggacttctctg | 3000 |
| | accttggagc | atctcatctg | ttacagcttc | caagtggcta | agggcatgga | gttcttggca | 3060 |
| | tcgcgaaagt | gtatccacag | ggacctggcg | gcacgaaata | tcctcttata | ggagaagaac | 3120 |
| 60 | gtgggttaaaa | tctgtgactt | tggcttggcc | cgggatattt | ataaagatcc | agattatgtc | 3180 |
| | agaaaaggag | atgctcgcct | ccctttgaaa | tggatggccc | cagaaacaat | ttttgacaga | 3240 |
| | gtgtacacaa | tccagagtga | cgtctggtct | tttgggtgtt | tgctgtggga | aatattttcc | 3300 |

ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
 5 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaaag actacattgt tcttccgata 3540
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 ggtatgggtc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
 10 tcttttggtg gaatggtgcc cagcaaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaacccg tagcacagcc 4020
 cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

15 <210> 98
 <211> 1410
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> MMP1
 <310> M13509

25 <400> 98
 atgcacagct ttctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtgggtgc tcacagcttc 60
 ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120
 tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180
 30 gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
 gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgcctgatgt ggctcagttt 300
 gtcctcactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgagggtacag gattgaaaat 360
 tacacgccag atttgccaaag agcagatgtg gacctgcca ttgagaaagc cttccaactc 420
 tggagtaatg tcacacctct gacattcacc aagggtctctg agggtcgaagc agacatcatg 480
 atatcttttg tcaggggaga tcatcgggac aactctcctt ttgatggacc tggaggaaat 540
 35 cttgctcatg cttttcaacc aggccaggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
 gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgccgc tcatgaactc 660
 ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
 accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatatat 780
 ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccatc ggcccacaaa ccccaaaagc gtgtgacagt 840
 40 aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
 ttctacatgc gcacaaatcc cttctaccgg gaagttgagc tcaatttcac ttctgttttc 960
 tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
 cggttttttca aagggaataa gtactggggt gttcagggac agaattgtgt acacggatag 1080
 cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatat cgatgctgct 1140
 45 ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggaggtat 1200
 gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
 ggaattggcc acaaagttga tgcagttttc atgaaagatg gatttttcta tttctttcat 1320
 ggaacaagac aatacaaatt tgatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
 aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga

50 <210> 99
 <211> 1743
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP10
 <310> XM006269

60 <400> 99
 aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcatte cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

5 agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
 tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
 aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaagggaatg cagaagttcc ttgggttgga 240
 ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300
 10 tcctgacggt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtggagga aaacccacct 360
 tacatacagg attgtgaatt atacaccaga tttgccaaaga gatgctgttg attctgccat 420
 tgagaaagct ctgaaagtct gggaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480
 aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540
 tgatggccca ggacacagt tggctcatgc ctacccacct ggacctgggc tttatggaga 600
 15 tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660
 cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca aactgaagc 720
 tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780
 tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccct gcctctactg aggaacccct 840
 ggtgcccaca aaatctgttc cttcgggatac tgagatgcca gccaaagtgtg atcctgcttt 900
 20 gtcccttcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttcttttaaag acagatattt 960
 ttggcggaaga tcccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020
 ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080
 ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140
 aggcattccat accctgggtt ttctccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200
 25 caaggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260
 tagccagtc atggagcaag gcttccctag actaatagct gatgactttc caggagtgtga 1320
 gcctaaggtt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380
 acagtgttag tttgacccca atgccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440
 gttacattgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500
 30 attattcatc taatgtatta tgagccaaaa tgggttaattt ttctgcatg ttctgtgact 1560
 gaagaagatg agccttgacg atatctgcat gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620
 acttgctttt gaattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680
 atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt gggcctgttc 1740
 ctt 1743

<210> 100

<211> 1467

<212> DNA

35 <213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP11

<310> XM009873

40

<400> 100

atggctccgg ccgcctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg ccctcctgcc cccgatgctg 60
 ctgctgctgc tccagccgcc gccgctgctg gcccgggctc tgccgccgga cggccaccac 120
 45 ctccatgccg agaggagggg gccacagccc tggcatgcag ccctgccag tagcccgga 180
 cctgcccctg ccacgcagga agcccccg cctgccagca gcctcaggcc tccccgctgt 240
 ggcgtgcccg acccatctga tgggctgagt gcccgcaacc gacagaagag gttcgtgctt 300
 tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcggtt cccatggcag 360
 ttggtgcagg agcaggtgcg gcagacgatg gcagaggccc taaaggatat gagcgatgtg 420
 50 acgccactca cctttactga ggtgcacgag ggcctgctg acatcatgat cgactctgcc 480
 aggtactggc atggggacga cctgccgttt gatgggcctg ggggcatcct ggcccatgcc 540
 ttcttcccca agactaccg agaaggggat gtccacttcg actatgatga gacctggact 600
 atcgggggatg accagggcac agacctgctg cagggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 660
 ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gccctgatgt ccgccttcta cacctttcgc 720
 55 taccactga gtctcagccc agatgactgc agggcgctc aacacctata tggccagccc 780
 tggccactg tcacctccag gacccagacc ctgggcccc aggctgggat agacaccaat 840
 gagattgcac cgctggagcc agacgcccg ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900
 gtctccacca tccgaggcga gctctttttc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctccgt 960
 gggggccagc tgcagccgg ctaccagca ttggcctctc gccactggca gggactgccc 1020
 60 agccctgtgg acgtgcctt cgaggatgcc agggccaca tttggttctt ccaaggtgct 1080
 cagtactggg tgtacgacgg tgaaaagcca gtcctgggcc ccgcacccct caccagctg 1140
 ggccctggtga ggttcccgg ccatgctgcc ttggtctggg gtcccgagaa gaacaagatc 1200
 tacttcttcc gaggcaggga ctactggcgt ttccacccca gcacccggcg tgtagacagt 1260

5 cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320
caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgaccct 1380
gtgaaggatga aggctctgga aggcttcccc cgtctcgtgg gtcttgactt ctttggtgtg 1440
gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

<210> 101
<211> 1653
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP12
<310> XM006272

15 <400> 101
atgaagtttc ttctaatact gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tccccgaac 60
agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttgggtg agagatactt agaaaaattt 120
tatggccttg agataaacia acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180
20 aagggaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240
acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
agggaaatgc caggggggcc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaaagc tttccaagta 420
tggagtaatg ttacccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480
25 gtggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttocatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540
ctagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600
gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780
30 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt cccacacctc 960
aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtc 1020
ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgccaatc ctgacaattc agraccagct 1080
35 ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140
ttcaaagaca ggttcttctg gctgaagggt tctgagagac caaagaccag tgtaatttta 1200
atttcttctt tatggccaac cttgccatc ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260
agaaatcaag ttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa ttaagacca 1320
gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggtttt ctaactttgt gaaaaaatt 1380
40 gatgcagctg tttttaacct acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440
tggaggtatg atgaaaggag acagatgatg gacctggtt atcccaact gattaccaag 1500
aacttccaag gaatcgggcc taaaattgat gcagtcttct actctaaaaa caaatactac 1560
tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaa 1620
45 acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

<210> 102
<211> 1416
<212> DNA
50 <213> Homo sapiens

<400> 102
atgcatccag gggctcctggc tgccttctc ttcttgagct ggactcattg tcgggcccctg 60
ccccttccca gtggtggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgagag 120
55 cgctacctga gatcatacta ccactctaca aatctcgagg gaactctgaa ggagaatgca 180
gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagctct tcttcggctt agagggtgact 240
ggcaaaactg acgataacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgagg ggttctctgat 300
gtgggtgaat acaatgtttt cctcgaact cttaaattgt ccaaaatgaa ttaacctac 360
agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420
60 gccttcaaag tttggtccga tgtaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480
gctgacatca tgatctcttt tgggaattaag gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540
ccctctggcc tgctggctca tgcttttctt cctgggccaa attatggagg agatgcccat 600

5 tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaaggct acaacttggt tcttggtgct 660
gcgcgatgagt tcggccactc cttaggtctt gaccactcca aggaccctgg agcactcatg 720
tttcctatct acacctacac cggcaaaagc cactttatgc ttcctgatga cgatgtacaa 780
gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaacg 840
ccagacaaat gtgacccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaca 900
atgatcttta aagacagatt cttctggcgc ctgcatcctc agcagggtga tgcggagctg 960
tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020
ccttctcatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaat tttgggctct taatgggtat 1080
gacattcttg aagggttatcc caaaaaata tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaag 1140
10 aagataagtg cagctggtca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctggt ctcaggaaac 1200
cagggtctgga gatatgatga tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260
gaagaagact tcccaggaat tgggtgataaa gtagatgctg tctatgagaa aaatgggtat 1320
atctatTTTT tcaacggacc catcacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattggt 1380
cgcgctcatgc cagcaaatc cattttgtgg tggttaa 1416

15
20
25
30
35
40
45
50
55

<210> 103
<211> 1749
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP14
<310> NM004995

<400> 103
atgtctcccg ccccaagacc ccccggttgt ctctgctccc cctgctcac gctcggcacc 60
gcgctcgccct ccctcggctc ggcccaaagc agcagcttca gccccgaagc ctggctacag 120
caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtaccaca cacagcgctc accccagtc 180
ctctcagcgg ccatcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaagct 240
gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttcaga caagtttggg 300
gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaaag cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcca gtatgccaca 420
tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480
gagggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgcacat catgatcttc 540
tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgaggcgcg cttcctggcc 600
catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tctggtggc tgtgcacgag 720
ctgggcccag ccctggggct cgagcattcc agtgaccct cggccatcat ggcaccctt 780
40 taccagtggg tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcatccag 840
caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
tcccggcctt ctgttcttga taaacccaaa aacccacact atgggcccga catctgtgac 960
gggaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
45 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccac tggccagttc 1080
tggcggggcc tgccctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaatcgtc 1140
ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200
aagcacatta aggagctggg ccgagggtcg cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
50 gagtctccca gagggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440
aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta ccccaagtc 1500
gcctgaggg actggatggg ctgccatcg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
gagacggagg tgatcatcat tgaggtggag caggaggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620
gccgtggtgc tgcccggtg gctgctgctc ctggtgctgg cgtgggccc tgcagtcttc 1680
55 ttcttcagac gccatgggac cccagggcga ctgctctact gccagcgctt cctgctggac 1740
aaggtctga 1749

60
65

<210> 104
<211> 2010
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP15
<310> NM002428

5

<400> 104

| | | | | | | |
|-------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|------|
| atgggcagcg | acccgagcgc | gcccggacgg | ccgggctgga | cgggcagcct | cctcggcgac | 60 |
| cgggaggagg | cggcgcggcc | gcgactgctg | ccgctgctcc | tgggtgcttct | gggctgcctg | 120 |
| ggccttgggc | tagcggccga | agacgcggag | gtccatgccc | agaactggct | gcggctttat | 180 |
| ggctacctgc | ctcagcccag | ccgccatatg | tccaccatgc | gttccgccc | gatcttggcc | 240 |
| tcggcccttg | cagagatgca | gcgcttctac | gggatcccag | tcaccgggtg | gctcgacgaa | 300 |
| gagaccaagg | agtggatgaa | gcggccccgc | tgtgggggtg | cagaccagtt | cggggtacga | 360 |
| gtgaaagcca | acctgcggcg | gcgtcggaag | cgctacgccc | tcaccgggag | gaagtggaa | 420 |
| aaccaccatc | tgacctttag | catccagaac | tacacggaga | agttgggctg | gtaccactcg | 480 |
| atggaggcgg | tgcgaggggc | cttcgcgctg | tgggagcagg | ccacgcccct | ggctcttcag | 540 |
| gaggtgccct | atgaggacat | ccggctgcgg | cgacagaagg | aggccgacat | catggtactc | 600 |
| tttgctctcg | gcttccacgg | cgacagctcg | ccgtttgatg | gcaccgggtg | ctttctggcc | 660 |
| cacgcctatt | tccctggccc | cggcctaggg | ggggacaccc | atthttgacg | agatgagccc | 720 |
| tggaccttct | ccagcactga | cctgcattga | aacaacctct | tcctggtggc | agtgcattag | 780 |
| ctggggccacg | cgctggggct | ggagcactcc | agcaacccca | atgccatcat | ggcgccggtc | 840 |
| taccagtggg | aggacgttga | caacttcaag | ctgcccagg | acgatctccg | tggcatccag | 900 |
| cagctctacg | gtaccccaga | cggtcagcca | cagcctaccc | agcctctccc | cactgtgacg | 960 |
| ccacggcgcc | caggccggcc | tgaccacggg | ccgcccggc | ctccccagcc | accacccca | 1020 |
| ggtgggaagc | cagagcggcc | cccaaagccg | ggccccccag | tccagcccgg | agccacagag | 1080 |
| cgggccgacc | agtatggccc | caacatctgc | gacggggact | ttgacacagt | ggccatgctt | 1140 |
| cgcggggaga | tggtcgtgtt | caaggggcgc | tggttctggc | gagtccggca | caaccgcgtc | 1200 |
| ctggacaact | atcccatgcc | catcgggcac | ttctggcggtg | gtctgcccgg | tgacatcagt | 1260 |
| gctgcctacg | agcgccaaga | cggtcggttt | gtctttttca | aaggtagacc | ctactggctc | 1320 |
| tttcgagaag | cgaacctgga | gcccggctac | ccacagccgc | tgaccagcta | tggcctgggc | 1380 |
| atcccctatg | accgcattga | cacggccatc | tgggtgggag | ccacaggcca | caccttcttc | 1440 |
| ttccaagagg | acaggtactg | gcgcttcaac | gaggagacac | agcgtggaga | ccctgggtac | 1500 |
| cccaagccca | tcagtgtctg | gcaggggatc | cctgcctccc | ctaaaggggc | cttccctgag | 1560 |
| aatgacgcag | cctacacctg | cttctacaag | ggcaccaaat | actggaaatt | cgacaatgag | 1620 |
| cgctgcgga | tggagcccgg | ctaccccaag | tccatcctgc | gggacttcat | gggctgccag | 1680 |
| gagcacgtgg | agccaggccc | ccgatggccc | gacgtggccc | ggccgcccct | caacccccac | 1740 |
| gggggtgcag | agcccggggc | ggacagcgca | gaggggcgag | tgggggatgg | ggatggggac | 1800 |
| tttggggccg | gggtcaacaa | ggacgggggc | agccgcgtgg | tgggtcagat | ggaggagggtg | 1860 |
| gcacggacgg | tgaacgtggt | gatggtgctg | gtgccactgc | tgctgctgct | ctgcgtcctg | 1920 |
| ggcctcacct | acgcgctggt | gcagatgcag | cgcaagggtg | cgccacgtgt | cctgctttac | 1980 |
| tgcaagcgct | cgctgcagga | gtgggtctga | | | | 2010 |

<210> 105
<211> 1824
<212> DNA
<213> Homo sapiens

45

<300>
<302> MMP16
<310> NM005941

50

<400> 105

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|-------------|------------|-------------|-----|
| atgatcttac | tcacattcag | cactggaaga | cggttggtatt | tcgtgcatca | ttcgggggtg | 60 |
| tttttcttgc | aaaccttgct | ttggatttta | tgtgctacag | tctgcggaac | ggagcagtat | 120 |
| ttcaatgtgg | aggtttggtt | acaaaagtac | ggctaccttc | caccgactga | ccccagaatg | 180 |
| tcagtgtctg | gctctgcaga | gacctatgcg | tctgccctag | ctgccatgca | gcagttctat | 240 |
| ggcattaaca | tgacaggaaa | agtggacaga | aacacaattg | actggatgaa | gaagccccga | 300 |
| tgcggtgtac | ctgaccagac | aagaggtagc | tccaaatttc | atattcgtcg | aaagcgatat | 360 |
| gcattgacag | gacagaaatg | gcagcacaag | cacatcactt | acagtataaa | gaacgtaact | 420 |
| ccaaaagtag | gagaccctga | gactcgtaaa | gctattcgcc | gtgcctttga | tgtgtggcag | 480 |
| aatgtaactc | ctctgacatt | tgaagaagtt | ccctacagtg | aattagaaaa | tggcaaacgt | 540 |
| gatgtggata | taaccattat | ttttgcatct | ggtttccatg | gggacagctc | tcctctttgat | 600 |

60

5 ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660
 cattttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
 tttctttagt cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
 gatgatttac agggcatcca gaaaatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960
 gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggagagacct cctatcccgg agccaaaccc 1020
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
 10 aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
 gggaattttg tgttctttta aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
 cctggttacc ctcagtactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggatattgat 1320
 tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatatttg 1380
 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
 15 aaagggatcc ctgaatctcc tcagggagca tttgtacaca aagaaaatgg cttttacgtat 1500
 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560
 catccaagat ccatcctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
 gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
 actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattcttg ccttatgcct ccttgatttg 1740
 20 gtttactactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

<210> 106
 25 <211> 1560
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 30 <302> MMP17
 <310> NM004141

<400> 106
 35 atgcagcagt ttggtggcct ggaggccacc ggcatcctgg acgaggccac cctggccctg 60
 atgaaaaccc cacgctgctc cctgccagac ctccctgtcc tgaccacaggc tcgcaggaga 120
 cgccaggctc cagccccac caagtggaaac aagaggaaacc tgtcgtggag ggtccggacg 180
 ttcccacggg actcaccact ggggcacgac acggtgcgtg cactcatgta ctacgccctc 240
 aaggtctgga gcgacattgc gccctgaac ttccacgagg tggcgggacg caccgccgac 300
 40 atccagatcg acttctccaa ggccgacccat aacgacggct accccttcga cggccccggc 360
 ggcaccgtgg cccacgcctt cttccccggc caccaccaca ccgccgggga caccactttt 420
 gacgatgacg aggcctggac cttccgctcc tcggatgccc acgggatgga cctgtttgca 480
 gtggctgtcc acgagtttgg ccacgccatt ggggttaagcc atgtggccgc tgcacactcc 540
 atcatgcggc cgtactacca gggcccgtgt ggtgaccgc tgcgtaacg gctccccctac 600
 gaggacaagg tgcgcgtctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccacggcg 660
 45 cagcccagag agcctcccct gctgccggag ccccagaca accggtccag cgccccggcc 720
 aggaaggacg tgccccacag atgcagcact cactttgacg cggtgggcca gatccggggt 780
 gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggctga cgcgggaccg gcacctgggtg 840
 tccctgcagc cggcacagat gcaccgttc tggcggggcg tccgctgca cctggacagc 900
 gtggacgccc tgtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960
 50 tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcccccgt ctccgacttc 1020
 agcctcccgc ctggcggcat cgacgctgcc ttctcctggg cccacaatga caggacttat 1080
 ttctttaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggcacat ggaccccggc 1140
 taccgccccc agagccccct gtggaggggt gtcccagca cgtggacga cgccatggcg 1200
 55 tggctccgac gtgcctccta cttctccgt gggcaggag actggaaagt gctggatggc 1260
 gagctggagg tggcaccgg gtacccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320
 gactcacagg ccgatggatc tgtggctgcg ggcgtggacg cgccagaggg gccccgcgcc 1380
 cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacggtt acgaggtctg ctcatgcacc 1440
 tctggggcat cctctcccc gggggcccc gggccactgg tggctgccac catgctgctg 1500
 60 ctgctgccgc cactgtcacc aggcgccttg tggacagcg cccaggccct gacgctatga 1560

<210> 107

<211> 1983
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> MMP2
<310> NM004530

<400> 107
10 atggaggcgc taatggcccc gggcgcgctc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctcctg 60
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgcgcgc ccgtcgccca tcatcaagtt ccccgcgat 120
gtcgccccc aaacggacaa agagttggca gtgcaatacc tgaacacct ctatggctgc 180
cccaaggaga gctgcaacct gtttgtgctg aaggacacac taaagaagat gcagaagttc 240
tttggactgc ccagacagg tgatcttgac cagaatacca tcgagaccat gcggaagcca 300
15 cgctgcggca acccagatgt ggccaactac aacttcttcc ctgcgaagcc caagtgggac 360
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggacct agagacagtg 420
gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgatg tgacccact gcggttttct 480
cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgtggga gcatggcgat 540
ggatacccct ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ccttcgcccc aggcactggg 600
20 gttgggggag actcccattt tgatgacgat gagctatgga cttggggaga aggccaagtg 660
gtccgtgtga agtatggcaa cgccgatggg gagtactgca agttccctt ctgttcaat 720
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttct ctggtgctcc 780
accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtcccatga agcctgttc 840
accatgggag gcaacgctga aggacagccc tgcaagtttc cattccgctt ccagggcaca 900
25 tcctatgaca gctgcaccac tgagggcgcg acggatggct accgctggg cggcaccact 960
gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgcctg agaccgcat gtccactgtt 1020
ggtgggaact cagaagggtc cccctgtgtc ttcccttca ctttctggg caacaaatat 1080
gagagctgca ccagcgccg ccgcagtgcg ggaaagatgt ggtgtgcgac cacagccaac 1140
tacgatgacg accgcaagtg gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctcgtg 1200
30 gcagcccacg agtttggcca cgccatgggg ctggagcact cccaagaccc tggggccctg 1260
atggcaccca ttacacctt caccaagaac ttccgtctgt cccaggatga catcaagggc 1320
attcaggagc tctatggggc ctctcctgac attgacctg gcaccggccc cacccccaca 1380
ctgggcccctg tctactcctga gatctgcaaa caggacattg tatttgatgg catcgctcag 1440
atccgtgggtg agatcttctt cttcaaggac cggttcattt ggcggactgt gacgccacgt 1500
35 gacaagccca tggggcccct gctgggtggc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560
gatgcggtat acgaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggtaaccca agccactgac cagcctggga 1680
ctgccccctg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800
40 ggctttccca agctcatcgc agatgcctgg aatgccatcc ccgataacct ggatgccgtc 1860
gtggacctgc agggcgggcg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920
gagaacaaaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980
tga 1983

45 <210> 108
<211> 1434
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> MMP2
<310> XM006271

55 <300>
<302> MMP3
<310> XM006271

<400> 108
60 atgaagagtc ttccaatcct actgttgctg tgcgtggcag tttgctcagc ctatccattg 60
gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaaccttg ttcagaaata tctagaaaac 120
tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag tttgttagga gaaaggacag tggctcctgtt 180

| | | | | | | | |
|----|--------------------|--------------|-------------|-------------|------------|-------------|------|
| | gttaaaaaaa | tccgagaaat | gcagaagttc | cttggattgg | aggtgacggg | gaagctggac | 240 |
| | tccgacactc | tggagggtgat | gcgcaagccc | aggtgtggag | ttcctgacgt | tggtcacttc | 300 |
| | agaacctttc | ctggcatccc | gaagtggagg | aaaacccacc | ttacatacag | gattgtgaat | 360 |
| 5 | tatacaccag | at ttgcca aa | agatgctgtt | gattctgctg | ttgagaaagc | tctgaaagtc | 420 |
| | tgggaagagg | tgactccact | cacattctcc | aggctgtatg | aaggagaggc | tgatataatg | 480 |
| | atctcttttg | cagtttagaga | acatggagac | ttttaccctt | ttgatggacc | tggaaatggt | 540 |
| | ttggcccatg | cctatgcccc | tgggccaggg | attaatggag | atgcccactt | tgatgatgat | 600 |
| | gaacaatgga | caaaggatac | aacagggacc | aattttatttc | tcgttgctgc | tcatgaaatt | 660 |
| | ggccactccc | tgggtctctt | tcactcagcc | aacactgaag | ctttgatgta | ccactctat | 720 |
| 10 | cactcactca | cagacctgac | tcggttccgc | ctgtctcaag | atgatataaa | tggcattcag | 780 |
| | tcctctctatg | gacctccccc | tgactcccct | gagacccccc | tggtaaccac | ggaacctgtc | 840 |
| | cctccagaac | ctgggacgcc | agccaactgt | gatcctgctt | tgtcctttga | tgctgtcagc | 900 |
| | actctgaggg | gagaaatcct | gatcttttaa | gacaggcact | tttggcgcaa | atccctcagg | 960 |
| | aagcttgaac | ctgaattgca | tttgatctct | tcattttggc | catctcttcc | ttcaggcggtg | 1020 |
| 15 | gatgocgcat | atgaagttac | tagcaaggac | ctcgttttca | tttttaaagg | aatcaatttc | 1080 |
| | tggggccatca | gaggaaatga | ggtacgagct | ggatacccaa | gaggcatcca | caccttaggt | 1140 |
| | ttccctccaa | cogtgaggaa | aatcgatgca | gccattttctg | ataaggaaaa | gaacaaaaca | 1200 |
| | tatttctttg | tagaggacaa | atactggaga | tttgatgaga | agagaaattc | catggagcca | 1260 |
| | ggctttccca | agcaaatagc | tgaagacttt | ccagggattg | actcaaagat | tgatgctgtt | 1320 |
| 20 | tttgaagaat | ttgggttctt | ttatttcttt | actggatctt | cacagttgga | gtttgacca | 1380 |
| | aatgcaaaga | aagtgcaca | cactttgaag | agtaacagct | ggcttaattg | ttga | 1434 |
| | <210> 109 | | | | | | |
| 25 | <211> 1404 | | | | | | |
| | <212> DNA | | | | | | |
| | <213> Homo sapiens | | | | | | |
| | <300> | | | | | | |
| 30 | <302> MMP8 | | | | | | |
| | <310> NM002424 | | | | | | |
| | <400> 109 | | | | | | |
| 35 | atgtttctccc | tgaagacgct | tccattttctg | ctcttactcc | atgtgcagat | ttccaaggcc | 60 |
| | tttctgtgat | cttctaaaga | gaaaaataca | aaaactgttc | aggactacct | ggaaaagtcc | 120 |
| | taccaattac | caagcaacca | gtatcagctc | acaaggaaga | atggcactaa | tgtgatcggt | 180 |
| | gaaaagctta | aagaaatgca | gcgatttttt | gggttgaatg | tgacggggaa | gccaaatgag | 240 |
| | gaaactctgg | acatgatgaa | aaagcctcgc | tgtggagtgc | ctgacagtgg | tggttttatg | 300 |
| 40 | ttaaacccag | gaaaccccaa | gtgggaacgc | actaacctga | cctacaggat | tcgaaactat | 360 |
| | acccacagc | tgtcagaggc | tgaggtagaa | agagctatca | aggatgcctt | tgaactctgg | 420 |
| | agtgttgcat | cacctctcat | cttcaccagg | atctcacagg | gagaggcaga | tatcaacatt | 480 |
| | gctttttacc | aaagagatca | cggtgacaat | tctccatttg | atggacccaa | tggaaatcctt | 540 |
| | gctcatgcct | ttcagccagg | ccaaggtatt | ggaggagatg | ctcattttga | tgccgaagaa | 600 |
| | acatggacca | acacctccgc | aaattacaac | ttgtttcttg | ttgctgctca | tgaatttggc | 660 |
| 45 | cattcttttg | ggctcgctca | ctcctctgac | cctgggtgct | tgatgtatcc | caactatgct | 720 |
| | ttcagggaaa | ccagcaacta | ctcactccct | caagatgaca | tcgatggcat | tcaggccatc | 780 |
| | tatggacttt | caagcaaccc | tatccaacct | actggaccaa | gcacacccaa | accctgtgac | 840 |
| | cccagtttga | catttgatgc | tatcaccaca | ctccgtggag | aaatactttt | ctttaaagac | 900 |
| | aggtacttct | ggagaaggca | tcctcagcta | caaagagtgc | aatgaattt | tatttctcta | 960 |
| 50 | ttctggccat | cccttccaac | tggatatacag | gctgcttatg | aagattttga | cagagacctc | 1020 |
| | at tttcttat | ttaaaggcaa | ccaatactgg | gctctgagtg | gctatgatat | tctgcaaggt | 1080 |
| | tatcccaagg | atatatcaaa | ctatggcttc | cccagcagcg | tccaagcaat | tgacgcagct | 1140 |
| | gttttctaca | gaagtaaaac | atacttcttt | gtaaatgacc | aattctggag | atatgataac | 1200 |
| | caaagacaat | tcattggagcc | aggttatccc | aaaagcatat | caggtgcctt | tccaggaata | 1260 |
| 55 | gagagtaaag | ttgatgcagt | ttccagcaa | gaacatttct | tccatgtctt | cagtggacca | 1320 |
| | agatattacg | catttgatct | tattgtctcag | agagttacca | gagttgcaag | aggcaataaa | 1380 |
| | tggcttaact | gtagatatgg | ctga | | | | 1404 |
| 60 | <210> 110 | | | | | | |
| | <211> 2124 | | | | | | |
| | <212> DNA | | | | | | |

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP9

5 <310> XM009491

<400> 110

```
atgagcctct ggcagccctt ggtcctggtg ctccctggtg tgggctgctg ctttctgctg 60
cccagacagc gccagtcac ccttctgctc ttccctggag acctgagaac caatctcacc 120
gacaggcagc tggcagagga atacctgtac cgctatggtt acactcgggt ggagagatg 180
cgtggagagt cgaatctctt ggggcctgct ctgctgcttc tccagaagca actgtccctg 240
cccagaccg gtgagctgga tagcgccacg ctgaaggcca tgcgaacccc acggtgctgg 300
gtcccagacc tgggcagatt ccaaaccttt gagggcgacc tcaagtggca ccaccacaac 360
atcacctatt ggatccaaaa ctactcggaa gacttgccgc gggcggtgat tgacgacgc 420
15 tttgcccgcg ccttcgcact gtggagcgcg gtgacgcccgc tcaccttcac tcgctgttac 480
agccgggacg cagacatcgt catccagttt ggtgtcgcg agcacggaga cgggtatccc 540
ttcgacggga aggacgggct cctggcacac gcctttcctc ctggcccgg cattcaggga 600
gacgcccatt tcgacgatga cgagttgtgg tccttgggca agggcgctcg ggttccaact 660
cggtttgga acgcagatgg cgcggcctgc cacttccctc tcattctcga gggccgctcc 720
20 tactctgcct gcaccaccga cggctcgctcc gacggcttgc cctggtgcag taccacggcc 780
aactacgaca ccgacgaccg gtttggcttc tgcccagcg agagactcta caccaggac 840
ggcaatgctg atgggaaacc ctgccagttt ccattcatct tccaaggcca atcctactcc 900
gcctgcacca cggacggtcg ctccgacggc taccgctggt gcgccaccac cgccaactac 960
gaccgggaca agctcttcgg cttctgcccg acccgagctg actcgacggt gatggggggc 1020
25 aactcggcgg gggagctgtg cgtcttcccc ttactttcc tgggtaagga gtactcgacc 1080
tgtaccagcg agggccgcgg agatgggcgc ctctggtgct ctaccacctc gaactttgac 1140
agcgacaaga agtggggctt ctgcccggac caaggataca gtttgttctc cgtggcggcg 1200
catgagttcg gccacgcgct gggcttagat cattcctcag tgccggaggc gctcatgtac 1260
cctatgtacc gcttactga ggggcccccc ttgcataagg acgacgtgaa tggcatccgg 1320
30 cacctctatg gtctcgcctc tgaacctgag ccacggcctc caaccaccac cacaccgacg 1380
cccacggctc ccccgacggt ctgccccacc ggacccccca ctgtccacct ctgagagcgc 1440
cccacagctg gccccacagg tccccctca gctggcccca caggtcccc cactgctggc 1500
ccttctacgg ccactactgt gcctttgagt ccggtggacg atgcctgcaa cgtgaacatc 1560
ttcgacgcca tcgaggagat tgggaaccag ctgtatttgt tcaaggatgg gaagtactgg 1620
35 cgattctctg agggcagggg gagccggccg caggggccct tccttatcgc cgacaagtgg 1680
cccgcgctgc ccgcgaagct ggactcggtc tttgaggagc ggctctccaa gaagcttttc 1740
ttcttctctg ggcgccaggt gtgggtgtac acaggcgctg cgggtgctggg cccgaggcgt 1800
ctggacaagc tgggcctggg agccgacgtg cccaggtga ccggggccct ccgagtggc 1860
agggggaaga tgctgctgtt cagcggcgcg gcctctgga ggttcgacgt gaaggcgacg 1920
40 atggtggatc cccggagcgc cagcgaggtg gaccggatgt tccccggggt gcctttggac 1980
acgcacgacg tcttccagta ccgagagaaa gcctatttct gccaggaccg cttctactgg 2040
cgcgtgagtt cccggagtga gttgaaccag gtggaccaag tgggctacgt gacctatgac 2100
atcctgcagt gccctgagga ctag 2124
```

45

<210> 111

<211> 2019

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50

<300>

<302> PKC alpha

<310> NM002737

55

<400> 111

```
atggctgacg ttttcccggg caacgactcc acggcgctctc aggacgtggc caaccgcttc 60
gcccgcgaaag gggcgctgag gcagaagaac gtgcacgagg tgaaggacca caaatctcatc 120
gcgcgcttct tcaagcagcc caccttctgc agccactgca ccgacttcat ctgggggttt 180
gggaaacaag gcttccagtg ccaagtttgc tgttttgggg tccacaagag gtgccatgaa 240
60 tttgttactt tttcttgtcc ggggtgctgg aaaggacccg aactgatga cccaggagc 300
aagcacaagt tcaaaatcca cacttacgga agccccacct tctgcgatca ctgtgggtca 360
ctgctctatg gacttatcca tcaagggatg aaatgtgaca cctgcgatat gaacgttcac 420
```

aagcaatgcg tcatcaatgt cccagcctc tgcggaatgg atcacactga gaagaggggg 480
 cggattttacc taaaggctga gggttgctgat gaaaagctoc atgtcacagt acgagatgca 540
 aaaaatctaa tccctatgga tccaaacggg ctttcagatc cttatgtgaa gctgaaactt 600
 attcctgata ccaagaatga aagcaagcaa aaaacaaaaa ccatccgctc cactactaat 660
 5 cgcagtgga atgagtcctt tacattcaaa ttgaaacctt cagacaaaga ccgacgactg 720
 tctgtagaaa tctgggactg ggatcgaaca acaaggaatg acttcatggg atccctttcc 780
 tttggagttt cggagctgat gaagatgccc gccagtggat ggtacaagtt gcttaacca 840
 gaagaagggtg agtactacaa cgtaccatt ccggaagggg acgaggaagg aaacatggaa 900
 ctcaggcaga aattcgagaa agccaaactt ggccctgctg gcaacaaagt catcagttcc 960
 10 tctgaagaca ggaacaacc ttccaacaac cttgaccgag tgaaactcac ggacttcaat 1020
 ttcctcatgg tgttgggaaa ggggagtttt ggaaagggtg tgcttgccga caggaaaggc 1080
 acagaagaac tgtatgcaat caaaatcctg aagaaggatg tgggtattca ggatgatgac 1140
 gtggagtga ccatggtaga aaagcgagtc ttggccctgc ttgacaaacc cccgttcttg 1200
 acgcagctgc actcctgctt ccagacagtg gatcggtgt acttcgtcat ggaatatgtc 1260
 15 aacgggtggg acctcatgta ccacattcag caagtaggaa aatttaagga accacaagca 1320
 gtattctatg cggcagagat ttccatcgga ttgttctttc ttcataaaag aggaatcatt 1380
 tatagggatc tgaagttaga taacgtcatg ttggattcag aaggacatat caaaattgct 1440
 gactttggga tgtgcaagga acacatgatg gatggagtca cgaccaggac cttctgtggg 1500
 actccagatt atatcgcccc agagataatc gcttatcagc cgtatggaaa atctgtggg 1560
 20 tgggtgggct atggcgctct gttgtatgaa atgcttgccg ggcagcctcc atttgatggt 1620
 gaagatgaag acgagctatt tcagtctatc atggagcaca acgtttccta tccaaaatcc 1680
 ttgtccaagg aggctgtttc tatctgcaaa ggactgatga ccaaacaccc agccaagcgg 1740
 ctgggctgtg ggcctgaggg ggagaggagc gtgagagagc atgccttctt ccggaggatc 1800
 gactgggaaa aactggagaa cagggagatc cagccaccat tcaagcccaa agtgtgtggc 1860
 25 aaaggagcag agaactttga caagttcttc acacgaggac agcccgctct aacaccacct 1920
 gatcagctgg ttattgctaa catagaccag tctgattttg aagggttctc gtatgtcaac 1980
 cccagtttg tgcaccccat cttacagagt gcagtatga 2019

30 <210> 112
 <211> 2022
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> PKC beta
 <310> X07109

<400> 112

40 atggctgacc cggctgctgg gcccgcgcgc agcaggggagc aggagagcac cgtgcgcttc 60
 gccgcgcaaag ggcgcctccg gcagaagaac gtgcatgagg tcaagaacca caaattcacc 120
 gccgccttct tcaagcagcc caccttctgc agccactgca ccgacttcat ctggggcttc 180
 gggaagcagg gattccagtg ccaagtttgc tgcctttgtg tgcacaagcg gtgccatgaa 240
 tttgtcacat tctcctgccc tggcgctgac aaggttccag cctccgatga ccccgagc 300
 45 aaacacaagt ttaagatcca cacgtactcc agcccccagt tttgtgacca ctgtgggtca 360
 ctgctgtatg gactcatcca ccaggggatg aaatgtgaca cctgcatgat gaatgtgcac 420
 aagcgctgcg tgatgaatgt tcccagcctg tgtggcacgg accacacgga gcgcgcggc 480
 cgcacttaca tccaggccca catcgacagg gacgtcctca ttgtcctcgt aagagatgct 540
 aaaaaccttg tacctatgga ccccaatggc ctgtcagatc cctacgtaaa actgaaactg 600
 50 attcccgatc ccaaaagtga gagcaaacag aagaccaaaa ccatcaaatg ctccctcaac 660
 cctgagtgga atgagacatt tagattttcag ctgaaagaat cggacaaaga cagaagactg 720
 tcagtagaga tttgggattg ggatttgacc agcaggaatg acttcatggg atctttgtcc 780
 tttgggattt ctgaacttca gaaggccagt gttgatggct ggtttaagtt actgagccag 840
 gaggaaggcg agtacttcaa tgtgcctgtg ccaccagaag gaagtgaggc caatgaagaa 900
 55 ctgcccgcaga aatttgagag ggccaagatc agtcaggga ccaaggtccc ggaagaaaag 960
 acgaccaaca ctgtctccaa atttgacaac aatggcaaca gagaccgat gaaactgacc 1020
 gatttttaact tcctaattggt gctggggaaa ggcagctttg gcaaggtcat gctttcagaa 1080
 cgaaaaggca cagatgagct ctatgctgtg aagatcctga agaaggacgt tgtgatccaa 1140
 gatgatgacg tggagtgcac tatggtgttg aagcgggtgt tggccctgac tgggaagccg 1200
 60 ccttctctga cccagctcca ctccctgttc cagaccatgg accgcctgta ctttgtgatg 1260
 gagtacgtga atgggggcga cctcatgtat cacatccagc aagtcggccg gttcaaggag 1320
 ccccatgctg tattttacgc tgcagaaatt gccatcggtc tgttcttctt acagagtaag 1380

5 ggcattcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440
 aagattgccg attttggcat gtgtaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500
 ttctgtggca ctccagacta catcgcccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaag 1560
 tccgtggatt ggtgggcatt tggagtccctg ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620
 tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaacacaa cgtagcctat 1680
 cccaagtcta tgtccaagga agctgtggcc atctgcaaag ggctgatgac caaacacca 1740
 ggcaaacgtc tgggttgtgg acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800
 cggtatatattg attgggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860
 gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtccta 1920
 10 acacctcccg accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980
 tttgttaact ctgaattttt aaaacccgaa gtcaagagct aa 2022

15 <210> 113
 <211> 2031
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> PKC delta
 <310> NM006254

25 <400> 113
 atggcgccgt tcctgcgcac cgccttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60
 gacgaggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120
 gggaaaacac tgggtgcagaa gaagccgacc atgtatcctg agtggagtc gacgttcgat 180
 gccacatct atgaggggag cgtcatccag attgtgctaa tgcgggcagc agaggagcca 240
 gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcggtg ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
 aaggctgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgtc tgttcagtat 360
 30 ttctggagg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagttccca 420
 acgatgaacc gccgaggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaacctagag 480
 tttatcgcca cttcttttgg gcaacccacc ttctgttctg tgtgcaaaga ctttgtctgg 540
 ggctcaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600
 atcgacaaga tcacggcag atgactggc accgaggcca acagccggga cactatattc 660
 35 cagaaagaac gcttcaacat cgacatgcc caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720
 cccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tggatgaagca gggattaaag 780
 tgtgaagact gcggcatgaa tgtgcacat aaatgccggg agaaggtggc caacctctgc 840
 ggcatcaacc agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcaccagag agcctcccg 900
 agatcagact cagcctcttc agagcctgtt gggatatatc aggttttoga gaagaagacc 960
 40 ggagttgctg gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020
 agcagcaagt gcaacatcaa caacttcac ttccacaagg tcttgggcaa aggcagcttc 1080
 ggggaaggatg tgcttgaga gctgaagggc agaggagagt actctgccat caaggccctc 1140
 aagaaggatg tggctctgat cgacgacgac gtggagtga ccatgggtga gaagcgggtg 1200
 ctgacacttg ccgcagagaa tcccttttct acccacctca tctgcacctt ccagaccaag 1260
 45 gaccacctgt tctttgtgat ggagttctc aacggggggg acctgatgta ccacatccag 1320
 gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgtgagat aatgtgtgga 1380
 ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440
 ttggaccggg atggccacat caagattgcc gactttggga tgtgcaaaga gaacatattc 1500
 ggggagagcc gggccagcac cttctgcggc acccctgact atatcgcccc tgagatccta 1560
 50 cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtgtctt tcggggtoct tctgtacgag 1620
 atgctcattg gccagtcctc cttccatggg gatgatgagg atgaactctt cgagtcctac 1680
 cgtgtggaca cgccacatta tccccgctgg atcaccaagg agtccaagga catcctggag 1740
 aagctctttt aaagggaacc aaccaagagg ctgggaatga cggaacacat caaaatccac 1800
 cctttcttca agaccataaa ctggactctg ctggaaaagc ggaggttga gccacccttc 1860
 55 aggccaaaag tgaagtcacc cagagactac agtaactttg accaggagtt cctgaacgag 1920
 aaggcgccg cctctacag cgacaagaac ctcatcgact ccatggacca gtctgcattc 1980
 gctggcttct cctttgtgaa ccccaaattc gagcacctcc tggaagattg a 2031

60 <210> 114
 <211> 2049
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC eta

5 <310> NM006255

<400> 114

atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tattttgaggg tccgcacggt tgaggcagtg 60
gggctgcagc ccaccccgctg gtccctgctc cactcgtctt tcaagaaggg ccaccagctg 120
10 ctggacccct atctgacggt gagcgtggac cagggtgcgc tgggccagac cagcaccaag 180
cagaagacca acaaacccac gtacaacgag gaggttttgct ctaacgtcac cgacggcggtc 240
cacctcgagt tggccgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300
accctgcagt tccaggagct cgtcggcagc accggcgctt cggacacctt cgagggttg 360
gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggtaataa ccttaccgg gaggtttact 420
15 gaagctactc tccagagaga ccgatcttc aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggct 480
atgcgaaggc gaggccacca gatcaatgga cacaagttca tggccacgta tctgaggcag 540
cccacctact gctctcactg caggaggttt atctggggag tgtttgggaa acaggggttat 600
cagtgccaag tgtgcacctg tctcgtccat aaacgctgcc atcatctaata tgttacagcc 660
tgtacttgcc aaaacaatat taacaaagtg gattcaaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720
20 atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcgatcac 780
tgtggctcac tgcctctggg aataatgcga caaggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840
aatgtgcata ttcgatgtca agcgaacgtg gcccctaact gtgggggtaaa tgcgggtggaa 900
cttgccaaga cctgggcagg gatgggtctc caaccgggaa atatttctcc aacctcgaaa 960
ctcgtttcca gatcgaccct aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020
25 attgggggta attcttccaa ccgacttggg atcgacaact ttgagttcat ccgagtgttg 1080
gggaagggga gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140
gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgatgtgga atgcaccatg 1200
accgagaaaa ggatcctgtc tctggccgcg aatcacccct tctcactca gttgttctgc 1260
tgctttcaga ccccgatcg tctgtttttt gtgatggag ttgtgaatgg ggggtgacttg 1320
30 atgttccaca ttcagaagtc tctcgttttt gatgaagcac gagctcgtt ctatgctgca 1380
gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcatctatag agatctgaaa 1440
ctggacaatg tctgtttgga ccacgagggt cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500
aaggagggga tttgcaatgg tgtcaccacg gccacattct gtggcacgcc agactatatc 1560
gctccagaga tctccagga aatgctgtac gggcctgcag tagactgggt ggcaatgggc 1620
35 gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgccttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680
ctctttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740
acagggatcc taaaatcttt catgaccaag aacccaccca tgcgcttggg cagcctgact 1800
cagggaggcg agcacgccat cttgagacat ccttttttta aggaaatcga ctgggcccag 1860
ctgaaccatc gccaataga accgcctttc agaccagaa tcaaatccc agaatgtgc 1920
40 agtaattttg accctgactt cataaaggaa gagccagttt taactccaat tgatgaggga 1980
catcttccaa tgattaacca ggatgagttt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040
caaccatag 2049

45 <210> 115

<211> 948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50 <300>

<302> PKC epsilon

<310> XM002370

<400> 115

atgttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggtctt aaagaaggac 60
gtcatccttc aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120
gcacggaaac acccgtacct tacccaactc tactgctgct tccagaccaa ggaccgcctc 180
tttttcgtca tggaaatagt aaatgggtga gacctcatgt ttcagattca ggcctccga 240
aaattcgacg agcctcgctt acggttctat gctgcagagg tcacatcgcc cctcatgttc 300
60 ctccaccagc atggagtcac ctacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360
gaaggctact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggtattc gaatgggtgtg 420
acgaccacca cgttctgtgg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagttg 480

atgtatgata agatcctgct ttttcgccaat gaccctacct ctgaaaacat ccttcagctg 60
 gtgaaaagcgg ccagtgatat ccaggaaggg gatcttattg aagtgggtctt gtcagcttcc 120
 gccacctttg aagactttca gattcgtccc cacgctctct ttgttcattc atacagagct 180
 ccagctttct gtgatcactg tggagaaatg ctgtgggggc tggtagctca aggtctttaa 240
 5 tgtgaagggg gtggtctgaa ttaccataag agatgtgcat ttaaaatacc caacaattgc 300
 agcgggtgtga ggcggagaag gctctcaaac gtctccctca ctgggggtcag caccatccgc 360
 acatcatctg ctgaactctc tacaagtgcc cctgatgagc cccttctgca aaaatcacca 420
 tcagagtctg ttattggctg agagaagagg tcaaattctc aatcatacat tggacgacca 480
 attcaccttg acaagatttt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgtcatccac 540
 10 tcctacaccc ggccacagt gtgccagtac tgcaagaagc ttctgaaggg gcttttcagg 600
 cagggccttg agtgcaaaaga ttgcagattc aactgccata aacgttgtgc accgaaagta 660
 ccaaacaact gccttggcga agtgaccatt aatggagatt tgcttagccc tggggcagag 720
 tctgatgtgg tcatggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780
 atggatgata tggagaagc aatgggtccaa gatgcagaga tggcaatggc agagtgccag 840
 15 aacgcacagt gcgagatgca agatccagac ccagaccagc aggacgccaa cagaaccatc 900
 agtccatcaa caagcaacaa tatcccactc atgagggtag tgcagtctgt caaacacacg 960
 aagaggaaaa gcagcacagt catgaaagaa ggatggatgg tccactacac cagcaaggac 1020
 acgctgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaaat gtattaccct ctttcagaat 1080
 gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140
 20 gtaaaaactt cagctttaat tctaatggg gccaatctc attgtttcga aatcactacg 1200
 gcaaatgtag tgtattatgt gggagaaaat gtgggtcaatc cttccagccc atcaccaaat 1260
 aacagtgttc tcaccagtgg cgttgggtgca gatgtggcca ggatgtggga gatagccatc 1320
 cagcatgccc ttatgcccgt cattcccaag ggctcctccg tgggtacagg aaccaacttg 1380
 cacagagata tctctgtgag tatttcagta tcaaattgcc agattcaaga aaatgtggac 1440
 25 atcagcacag tatatcagat ttttcctgat gaagtactgg gttctggaca gtttgaatt 1500
 gtttatggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaat cattgacaaa 1560
 ttacgatttc caacaaaaca agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagaac 1620
 cttcatcacc ctgggtgtgt aaatttggag tgtatgtttg agacgcctga aagagtgttt 1680
 30 gttgttatgg aaaaactcca tggagacatg ctggaaatga tcttgtcaag tgaaaagggc 1740
 aggttgccag agcacataac gaagttttta attactcaga tactcgtggc tttgcggcac 1800
 cttcatttta aaaatatcgt tcaactgtgac ctcaaacagc aaaatgtgtt gctagcctca 1860
 gctgatcctt ttctcaggt gaaactttgt gattttgggt ttgcccggat cattggagag 1920
 aagtctttcc ggaggtcagt ggtgggtacc cccgcttacc tggctcctga ggtcctaagg 1980
 35 aacaagggct acaatcgctc tctagacatg tggctcgttg ggtcactcat ctatgtaagc 2040
 ctaagcggca cattcccatt taatgaagat gaagacatac acgaccaaat tcagaatgca 2100
 gctttcatgt atccacaaa tccctggaag gaaatatctc atgaagccat tgatcttatt 2160
 aacaatttgc tgcaagtaaa aatgagaaaag cgctacagtg tggataagac cttgagccac 2220
 ccttggctac aggactatca gacctgtgta gatttgcgag agctggaatg caaaatcggg 2280
 40 gagegctaca tcacccatga aagtgtgac ctgaggtggg agaagtatgc aggcgagcag 2340
 gggctgcagt accccacaca cctgatcaat ccaagtgtca gccacagtga cactcctgag 2400
 actgaagaaa cagaaatgaa agccctcggt gagegtgtca gcatactatg a 2451

<210> 118
 <211> 2673
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PKC nu
 <310> NM005813

<400> 118
 atgtctgcaa ataattcccc tccatcagcc cagaagtctg tattaccac agctattcct 60
 55 gctgtgcttc cagctgcttc tccgtgttca agtcctaaga cgggactctc tgcccagctc 120
 tctaattggaa gcttcagctc accatcactc accaactcca gaggtcagc gcatacagtt 180
 tcatttctac tgcaaatggc cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaaactg 240
 tctttatctg ctgtcaagga tcttgtgtgc tccatagttt atcaaaaagt tccagagtgt 300
 ggattctttg gcatgtatga caaaattctt ctctttcgcc atgacatgaa ctcagaaaac 360
 60 attttgcagc tgattacctc agcagatgaa atacatgaag gagacctagt ggaagtgggt 420
 ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagattcgtc cacatactct ctatgtacat 480
 tcttacaag ctctacttt ctgtgattac tgtggtgaga tgctgtgggg attggtacgt 540

| | | | | | | | |
|----|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| | caaggactga | aatgtgaagg | ctgtggatta | aattaccata | aacgatgtgc | cttcaagatt | 600 |
| | ccaaataaact | gtagtggagt | aagaaagaga | cgtctgtcaa | atgtatcttt | accaggaccc | 660 |
| | ggcctctcag | ttccaagacc | cctacagcct | gaatatgtag | cccttcccag | tgaagagtca | 720 |
| | catgtccacc | aggaaccaag | taagagaatt | ccttcttgga | gtggctgccc | aatctggatg | 780 |
| 5 | gaaaagatgg | taatgtgcag | agtgaagtt | ccacacacat | ttgctgttca | ctcttacacc | 840 |
| | cgtcccacga | tatgtcagta | ctgcaagcgg | ttactgaaag | gcctctttcg | ccaaggaatg | 900 |
| | cagtgtaaag | attgcaaatt | caactgccat | aaacgctgtg | catcaaaagt | accaagagac | 960 |
| | tgccttgagg | aggttacttt | caatggagaa | ccttccagtc | tgggaacaga | tacagatata | 1020 |
| | ccaatggata | ttgacaataa | tgacataaat | agtgatagta | gtcgggggtt | ggatgacaca | 1080 |
| 10 | gaagagccat | cacccccaga | agataagatg | ttcttcttgg | atccatctga | tctcgatgtg | 1140 |
| | gaaagagatg | aagaagccgt | taaaaacaatc | agtcacataa | caagcaataa | tattccgcta | 1200 |
| | atgagggttg | tacaatccat | caagcacaca | aagaggaaga | gcagcacaat | ggtgaaggaa | 1260 |
| | gggtggatgg | tccattacac | cagcagggat | aacctgagaa | agaggcatta | ttgggactt | 1320 |
| | gacagcaaat | gtctaacatt | atctcagaat | gaatctggat | caaagtatta | taaggaaatt | 1380 |
| 15 | ccactttcag | aaattctccg | catatcttca | ccacgagatt | tcacaaacat | ttcacaaggc | 1440 |
| | agcaatccac | actgttttga | aatcattact | gatactatgg | tatacttcgt | tggtgagaac | 1500 |
| | aatggggaca | gctctcataa | tctgtttctt | gctgccactg | gagttggact | tgatgtagca | 1560 |
| | cagagctggg | aaaaagcaat | tgcgcaagcc | ctcatgcctg | ttactcctca | agcaagtgtt | 1620 |
| | tgcacttctc | caggggcaagg | gaaagatcac | aaagatttgt | ctacaagtat | ctctgtatct | 1680 |
| 20 | aattgtcaga | ttcaggagaa | tgtggatata | agtactgttt | accagatctt | tgcagatgag | 1740 |
| | gtgcttggtt | caggccagtt | tggcatcggt | tatggaggaa | aacatagaaa | gactgggagg | 1800 |
| | gatgtggcta | ttaaagtaat | tgataagatg | agattcccca | caaaacaaga | aagtcaactc | 1860 |
| | cgtaatgaag | tggctatttt | acagaatttg | caccatcctg | ggattgtaaa | cctggaatgt | 1920 |
| | atgtttgaaa | ccccagaacg | agtcttttga | gtaatggaaa | agctgcatgg | agatatgttg | 1980 |
| 25 | gaaatgattc | tatccagtga | gaaaagtcgg | cttcacagaa | gaattactaa | attcatgggtc | 2040 |
| | acacagatac | ttgttgcttt | gaggaatctg | cattttaaga | atattgtgca | ctgtgattta | 2100 |
| | aagccagaaa | atgtgctgct | tgcatcagca | gagccatttc | ctcaggtgaa | gctgtgtgac | 2160 |
| | tttggatttg | cacgcatcat | tggtgaaaag | tcattcagga | gatctgtggt | aggaactcca | 2220 |
| | gcatacttag | cccctgaagt | tctccggagc | aaagggttaca | accggttccct | agatatgtgg | 2280 |
| 30 | tcagtgggag | ttatcatcta | tgtgagcctc | agtggcacat | ttccttttaa | tgaggatgaa | 2340 |
| | gatataaatg | accaaatacca | aaatgctgca | tttatgtacc | caccaaatac | atggagagaa | 2400 |
| | atcttctggtg | aagcaattga | tctgataaac | aatctgcttc | aagtgaagat | gagaaaaacgt | 2460 |
| | tacagtgttg | acaaatctct | tagtcatccc | tggctacagg | actatcagac | ttggcttgac | 2520 |
| | cttagagaat | ttgaaactcg | cattggagaa | cgttacatta | cacatgaaag | tgatgatgct | 2580 |
| 35 | cgctgggaaa | tacatgcata | cacacataac | cttgtatacc | caaagcactt | cattatggct | 2640 |
| | cctaataccag | atgatattgga | agaagatcct | taa | | | 2673 |
| | | | | | | | |
| 40 | <210> 119 | | | | | | |
| | <211> 2121 | | | | | | |
| | <212> DNA | | | | | | |
| | <213> Homo sapiens | | | | | | |
| | | | | | | | |
| 45 | <300> | | | | | | |
| | <302> PKC tau | | | | | | |
| | <310> NM006257 | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | <400> 119 | | | | | | |
| 50 | atgtcgccat | ttcttcggat | tggcttgctc | aaatttgact | gggggtcctg | ccagtcttgt | 60 |
| | cagggcgagg | ctgttaaccc | ttactgtgct | gtgctcgta | aagagtatgt | cgaatcagag | 120 |
| | aacgggcaga | tgtatatcca | gaaaaagcct | accatgtacc | caccctggga | cagcactttt | 180 |
| | gatgccata | tcaacaagg | aagagtcacg | cagatcattg | tgaaggcaa | aaacgtggac | 240 |
| | ctcatctctg | aaaccaccgt | ggagctctac | tgcctggctg | agaggtgcag | gaagaacaac | 300 |
| | gggaagacag | aaatatgggt | agagctgaaa | cctcaaggcc | gaatgcta | gaatgcaaga | 360 |
| 55 | tactttctgg | aaatgagtga | cacaaaggac | atgaatgaat | ttgagacgga | aggcttcttt | 420 |
| | gctttgcatc | agcgccgggg | tgccatcaag | caggcaagg | tccaccacgt | caagtggcac | 480 |
| | gagttcactg | ccaccttctt | cccacagccc | acattttgct | ctgtctgcca | cgagtttgtc | 540 |
| | tggggcctga | acaaacagg | ctaccagtcg | cgacaatgca | atgcagcaat | tcacaagaag | 600 |
| | tgtattgata | aagttatagc | aaagtgcaca | ggatcagcta | tcaatagccg | agaaaccatg | 660 |
| 60 | ttccacaagg | agagattcaa | aattgacatg | ccacacagat | ttaaagtcta | caattacaag | 720 |
| | agcccagcct | tctgtgaaca | ctgtgggacc | ctgctgtggg | gactggcacg | gcaaggactc | 780 |
| | aaagtgtgatg | catgtggcat | gaatgtgcat | catagatgcc | agacaaagg | ggccaacctt | 840 |

| | | | | | | | |
|----|--------------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|------|
| | tgtggcataa | accagaagct | aatggctgaa | gcgctggcca | tgattgagag | cactcaacag | 900 |
| | gctcgctgct | taagagatac | tgaacagatc | ttcagagaag | gtccggttga | aattgggtctc | 960 |
| | ccatgctcca | tcaaaaatga | agcaaggccg | ccatgtttac | cgacaccggg | aaaaagagag | 1020 |
| 5 | cctcaggcca | tttcctggga | gtctcgttg | gatgaggtgg | ataaaatgtg | ccatcttcca | 1080 |
| | gaacctgaac | tgaacaaaga | aagaccatct | ctgcagatta | aactaaaaat | tgaggatttt | 1140 |
| | atctttgcaca | aaatgtttgg | gaaaggaagt | tttggcaagg | tcttcctggc | agaattcaag | 1200 |
| | aaaaccaatc | aatttttctc | aataaaggcc | ttaaagaaag | atgtggtctt | gatggacgat | 1260 |
| | gatgttgagt | gcacgatggt | agagaagaga | gttctttcct | tgccctggga | gcacccgttt | 1320 |
| | ctgacgcaca | tgtttttgtac | attccagacc | aaggaaaacc | tcttttttgt | gatggagtac | 1380 |
| 10 | ctcaacggag | gggacttaat | gtaccacatc | caaagctgcc | acaagtccga | cctttccaga | 1440 |
| | gcgacgtttt | atgctgctga | aatcattctt | ggtctgcagt | tccttcattc | caaaggaata | 1500 |
| | gtctacaggg | acctgaagct | agataacatc | ctgttagaca | aagatggaca | tatcaagatc | 1560 |
| | gcggattttg | gaatgtgcaa | ggagaacatg | ttaggagatg | ccaagacgaa | tacctctctg | 1620 |
| | gggacacctg | actacatcgc | cccagagatc | ttgctgggtc | agaaatacaa | ccactctgtg | 1680 |
| 15 | gactggtggt | ccttcggggt | tctcctttat | gaaatgctga | ttggtcagtc | gcctttccac | 1740 |
| | gggcaggatg | aggaggagct | cttccactcc | atccgcatgg | acaatccott | ttaccacagg | 1800 |
| | tggctggaga | aggaagcaaa | ggaccttctg | gtgaagctct | tcgtgcgaga | acctgagaag | 1860 |
| | aggctgggcg | tgaggggaga | catccgccag | caccctttgt | ttcgggagat | caactgggag | 1920 |
| | gaacttgaac | ggaaggagat | tgaccacccg | ttccggccga | aagtgaatc | accatttgac | 1980 |
| 20 | tgcagcaatt | tgcacaaaga | attcttaaac | gagaagcccc | ggctgtcatt | tgccgacaga | 2040 |
| | gcactgatca | acagcatgga | ccagaatatg | ttcaggaact | tttccttcatt | gaaccccggt | 2100 |
| | atggagcggc | tgatatcctg | a | | | | 2121 |
| 25 | <210> 120 | | | | | | |
| | <211> 1779 | | | | | | |
| | <212> DNA | | | | | | |
| | <213> Homo sapiens | | | | | | |
| 30 | <300> | | | | | | |
| | <302> PKC zeta | | | | | | |
| | <310> NM2744 | | | | | | |
| | <400> 120 | | | | | | |
| 35 | atgcccagca | ggaccgaccc | caagatggaa | gggagcggcg | gccgcgtccg | cctcaaggcg | 60 |
| | cattacgggg | gggacatctt | catcaccagc | gtggacgcgc | ccacgacctt | cgaggagctc | 120 |
| | tgtgaggaag | tgagagacat | gtgtcgtctg | caccagcagc | acccgctcac | cctcaagtgg | 180 |
| | gtggacagcg | aaggtgaccc | ttgcacggtg | tcctcccaga | tggagctgga | agaggctttc | 240 |
| | cgctggccc | gtcagtgca | ggatgaaggc | ctcatcattc | atgttttccc | gagcaccctt | 300 |
| 40 | gagcagcctg | gcctgccatg | tcggggagaa | gacaaatcta | tctaccgccc | gggagccaga | 360 |
| | agatggagga | agctgtaccg | tgccaacggc | cacctcttcc | aagccaagcg | ctttaacagg | 420 |
| | agagcgctact | gcggtcagtg | cagcgagagg | atatggggcc | tcgcgaggca | aggctacagg | 480 |
| | tgcatacaact | gcaaactgct | ggtccataag | cgctgccacg | gcctcgtccc | gctgacctgc | 540 |
| | aggaagcata | tggattctgt | catgccttcc | caagagcctc | cagtagacga | caagaacgag | 600 |
| 45 | gacgccgacc | ttccttccga | ggagacagat | ggaattgctt | acatttcctc | atcccgaag | 660 |
| | catgacagca | ttaaagacga | ctcggaggac | cttaagccag | ttatcgatgg | gatggatgga | 720 |
| | atcaaaatct | ctcaggggct | tgggctgcag | gactttgacc | taatcagagt | catcggggcg | 780 |
| | gggagctacg | ccaaggttct | cctggtgcgg | ttgaagaaga | atgaccaa | ttacgccatg | 840 |
| | aaagtgggtga | agaaagagct | ggtgcatgat | gacgaggata | ttgactgggt | acagacagag | 900 |
| 50 | aagcacgtgt | ttgagcaggc | atccagcaac | cccttctctg | tcggattaca | ctcctgtctc | 960 |
| | cagacgacaa | gtcgggtgtt | cctgggtcatt | gagtagctca | acggcgggga | cctgatgttc | 1020 |
| | cacatgcaga | ggcagaggaa | gctccctgag | gagcacgcca | ggttctacgc | ggccgagatc | 1080 |
| | tgcatacggc | tcaacttctc | gcacgagagg | gggatcatct | acagggacct | gaagtgggac | 1140 |
| | aacgtctctc | tggatgcgga | cgggcacatc | aagctcacag | actacggcat | gtgcaaggaa | 1200 |
| 55 | ggcctggggc | ctggtgacac | aacgagcact | ttctgcggaa | ccccgaatta | catcgcccc | 1260 |
| | gaaatcctgc | ggggagagga | gtacgggttc | agcgtggact | gggtggcgct | gggagtcttc | 1320 |
| | atgtttgaga | tgatggccgg | gcgctccccg | ttcgacatca | tcaccgacaa | cccggacatg | 1380 |
| | aacacagagg | actacctttt | ccaagtgatc | ctggagaagc | ccatccggat | cccccggttc | 1440 |
| | ctgtccgtca | aagcctcca | tgtttttaaa | ggatttttaa | ataaggaccc | caaagagagg | 1500 |
| 60 | ctcgggtgcc | ggccacagac | tggattttct | gacatcaagt | cccacgcgtt | cttccgcagc | 1560 |
| | atagactggg | acttgctgga | gaagaagcag | gcgctccctc | cattccagcc | acagatcaca | 1620 |
| | gacgactacg | gtctggacaa | ctttgacaca | cagttcacca | gcgagcccg | gcagctgacc | 1680 |

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5 <210> 121
<211> 576
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> VEGF
<310> NM003376

15 <400> 121
atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgccct tgctgctcta cctccaccat 60
gccaaagtgt cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120
gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctggtggac 180
atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240
atgcgatgcg ggggctgctg caatgacgag ggccctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
agcttccctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
tgtaaatggt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cggtga 576

25 <210> 122
<211> 624
<212> DNA
<213> Homo sapiens

30 <300>
<302> VEGF B
<310> NM003377

35 <400> 122
atgagccctc tgctccgccc cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60
gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgtc atggatagat 120
gtgtatactc gcgctacctg ccagccccgg gaggtgggtg tgcccctgac tgtggagctc 180
40 atgggcaccg tggccaaaca gctggtgccc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtggtggc 240
tgctgcccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccggtatgcag 300
atcctcatga tccggtacct gagcagtcag ctggggggaga tgtccctgga agaacacagc 360
cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgcctgtga agccagacag ggctgccact 420
ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcaccc 480
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gccccaggcc cctctgcccc cgctgcaccc 540
agcaccacca gcgccctgac ccccggaact gccgcgccc ctgccgacgc cgagcttcc 600
tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123
<211> 1260
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> VEGF C
<310> NM005429

60 <400> 123
atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tggtctctgc tcgcccgtgc gctgctcccc 60
ggtcctcgcg aggcgcccgc cgccgcccgc gccttcagat ccggactcga cctctcggac 120
gcggagcccc acgcggggcg gcccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

cggtctgtgt ccagtgtaga tgaactcatg actgtactct acccagaata ttggaaaatg 240
tacaagtgtc agctaaggaa aggaggctgg caacataaca gagaacaggc caacctcaac 300
tcaaggacag aagagactat aaaatttgct gcagcacatt ataatacaga gatcttgaaa 360
5 agtattgata atgagtggag aaagactcaa tgcatgccac gggagggtgtg tatagatgtg 420
gggaaggagt ttggagtcgc gacaaacacc ttctttaaac ctccatgtgt gtccgtctac 480
agatgtgggg gttgctgcaa tagtgagggg ctgcagtgc tgaacaccag cagcagctac 540
ctcagcaaga cgttatttga aattacagtg cctctctctc aaggcccaa accagtaaca 600
atcagttttg ccaatcacac ttctgcccga tgcagtgtc aactggatgt ttacagacaa 660
10 gttcattcca ttattagacg ttccctgccg gcaacactac cacagtgtca ggcagcgaac 720
aagacctgcc ccaccaatta catgtggaat aatcacatct gcagatgcct ggctcaggaa 780
gattttatgt tttcctcgga tgctggagat gactcaacag atggattcca tgacatctgt 840
ggaccaaaaca aggagctgga tgaagagacc tgctcagtgt tctgcagagc ggggcttcgg 900
cctgccagct gtggacccca caaagaacta gacagaaact catgccagtg tgtctgtaaa 960
aacaactct tccccagcca atgtggggcc aaccgagaat ttgatgaaaa cacatgtccag 1020
15 tgtgtatgta aaagaacctg ccccagaaat caaccctaa atcctggaaa atgtgcctgt 1080
gaatgtacag aaagtccaca gaaatgcttg ttaaaaggaa agaagttcca ccaccaaaca 1140
tgcagctgtt acagacggcc atgtacgaac cgccagaagg cttgtgagcc aggattttca 1200
tatagtgaag aagtgtgtcg ttgtgtccct tcatattgga aaagaccaca aatgagctaa 1260

20
<210> 124
<211> 1074
<212> DNA
<213> Homo sapiens

25
<300>
<302> VEGF D
<310> AJ000185

30
<400> 124
atattcaaaa tgtacagaga gtgggtagtg gtgaatgttt tcatgatgtt gtacgtccag 60
ctgggtgcagg gctccagtaa tgaacatgga ccagtgaagc gatcatctca gtccacattg 120
gaacgatctg aacagcagat cagggtgct tctagtttgg aggaactact tcgaattact 180
35 cactctgagg actggaagct gtggagatgc aggtgaggc tcaaaagttt taccagtatg 240
gactctcgct cagcatccca tgggtccact aggtttgcgg caactttcta tgacattgaa 300
acactaaaag ttatagatga agaattggcaa agaactcagt gcagccctag agaaacgtgc 360
gtggaggtgg ccagtgaact ggggaagagt accaacacat tcttcaagcc ccttgtgtg 420
aacgtgttcc gatgtggtgg ctggtgcaat gaagagagcc ttatctgtat gaacaccagc 480
acctcgtaca tttccaaaaca gctctttgag atatcagtgc ctttgacatc agtacctgaa 540
40 ttagtgcctg ttaaagttgc caatcatata ggttgtaagt gcttgccaac agccccccgc 600
catccatact caattatcag aagatccatc cagatccctg aagaagatcg ctgttcccat 660
tccaagaaac tctgtcctat tgacatgcta tgggatagca acaaatgtaa atgtgttttg 720
caggaggaaa atccacttgc tggaacagaa gaccactctc atctccagga accagctctc 780
tgtggggccac acatgatgtt tgacgaagat cggttgcgagt gtgtctgtaa aacaccatgt 840
45 cccaaagatc taatccagca ccccaaaac tgcagttgct ttgagtgcaa agaaagtctg 900
gagacctgct gccagaagca caagctattt cccccagaca cctgcagctg tgaggacaga 960
tgcccctttc ataccagacc atgtgcaagt ggcaaaacag catgtgcaa gcattgccgc 1020
tttccaaagg agaaaagggc tgcccagggg cccacagcc gaaagaatcc ttga 1074

50
<210> 125
<211> 1314
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55
<300>
<302> E2F
<310> M96577

60
<400> 125
atggccttgg ccggggcccc tgcgggcggc ccatgcgcgc cggcgctgga ggccctgctc 60
ggggccggcg cgctgcggct gctcgactcc tcgcagatcg tcatcatctc cgccgcgcag 120


```

gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcggcgc ccgcccgcgg cccttgcgac 180
cctgacctgc tgctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacaccag tgcgcgcgg 240
cccgcgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggttgacc tggaaactga ccatcagtac 300
ctggccgaga gcagtgggac agctcggggc agaggccgcc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
5 tccccggggg agaagtacg ctatgagacc tcaactgaatc tgaccaccaa gcgcttcctg 420
gagctgctga gccactcggc tgacgggtgc gtcgacctga actgggctgc cgagggtgctg 480
aagggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgaggggcat ccagctcatt 540
gccaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctcggc 600
ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
10 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
cagcgccctgg cctacgtgac gtgtcaggac cttcgttagca ttgcagaccc tgcagagcag 780
atggttatgg tgatcaaagc cctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
aactttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttctc gtgccctgag 900
gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960
15 gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcatc tccccctca 1020
tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctcagcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080
cggatgggga gcctgcgggc tcccggtgac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcggcc 1140
gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tctccctga ggagttcatc 1200
agcctttccc caccacacga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260
20 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccctggattt ctga 1314

```

```

<210> 126
<211> 166
25 <212> DNA
    <213> Human papillomavirus

```

```

<300>
<302> EBER-1
30 <310> Jo2078

```

```

<400> 126
ggacctacgc tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccacccg 60
tcccgggtca aagtcccggg ttggtgaggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
35 tttctgccgt cttcgggtcaa gtaccagctg gtgggtcgca tgtttt 166

```

```

<210> 127
<211> 172
40 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

<300>
<302> EBER-2
45 <310> J02078

```

```

<400> 127
ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
cccagggtca agtcccgggg gaggagaaga gaggcttccc gcctagagca ttgcaagtc 120
50 aggattctct aatccctctg ggagaagggt attcggcttg tccgctattt tt 172

```

```

<210> 128
<211> 651
55 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

<300>
<302> NS2
60 <310> AJ238799

```

```

<400> 128

```

```

atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcgggtt tcgtaggtct gatactcttg 60
accttgtcac cgcactataa gctgttcttc gctaggctca tatggtgggt acaatatattt 120
atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcgggggggc 180
cgcgatgccg tcatctctct cagtgcgcg atccaccag agctaattt taccatcacc 240
5 aaaatcttgc tcgccatact cggtcactc atggtgctcc aggtggtat aaccaagtg 300
ccgtacttcg tcgcgcgaca cgggctcatt cgtgcatgca tgctggtgcg gaaggttgct 360
gggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagtggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
tatgaccatc tcacccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgccgtg 480
gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
10 accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgcccgtct ccgccgcag ggggaggag 600
atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactct c 651

<210> 129
15 <211> 161
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

<300>
20 <302> NS4A
    <310> AJ238799

<400> 129
25 gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
   gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgtccggaaa gccggccatc attcccgcga 120
   gggaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaagagt c 161

<210> 130
30 <211> 783
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

<300>
35 <302> NS4B
    <310> AJ238799

<400> 130
40 gcctcacacc tcccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
   gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtgggtggaa 120
   tccaagtggc ggaccctcga agccttctgg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
   atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
   gcattcacag cctctatcac cagcccgcct accaccaac ataccctcct gtttaacatc 300
   ctggggggat ggggtggccg ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc tttcgtaggc 360
45 gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaagggtgct tgtggatatt 420
   ttggcaggtt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaaggc catgagcggc 480
   gagatgccct ccaccgagga cctggttaac ctactccctg ctatcctctc ccctggcgcc 540
   ctagtctctg gggctcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtggggcc aggggagggg 600
   gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctccccc 660
50 acgcactatg tgcctgagag cgacgctgca gcacgtgtca ctcagatcct ctctagtctt 720
   accatcactc agctgctgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
   tgc 783

<210> 131
55 <211> 1341
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

<300>
60 <302> NS5A
    <310> AJ238799

```

<400> 131
 5 tccggctcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgttgac tgatttcaag 60
 acctggctcc agtccaagct cctgccgga ttgccgggag tccccctctt ctcatgtcaa 120
 cgtgggtaca agggagtctg gcggggcgac ggcatcatgc aaaccacctg cccatgtgga 180
 gcacagatca ccggacatgt gaaaaacggg tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240
 agtaacacgt ggcattggaac attccccatt aacgcgtaca ccacggggcc ctgcacgcc 300
 tccccggcgc caaattattc tagggcgctg tggcgggtgg ctgctgagga gtacgtggag 360
 gttacgcggg tgggggattt ccactacgtg acgggcatga ccactgacaa cgtaaagtgc 420
 10 ccgtgtcagg ttccggcccc cgaattcttc acagaagtgg atgggggtgcg gttgcacagg 480
 tacgtctcag cgtgcaaac cctcctacgg gaggaggtca cattcctggg cgggctcaat 540
 caatacctgg ttgggtcaca gctcccatgc gagcccgaa cggacgtag agtgctcact 600
 tccatgtctc ccgacccctc ccacattacg gcggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660
 ggatctcccc cctccttggc cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttccttgaag 720
 15 gcaacatgca ctaccctgca tgactcccc gagcgtgacc tcatcgaggc caacctcctg 780
 tggcggcgagg agatggggcg gaacatcacc cgcgtggagt cagaaaataa ggtagtaatt 840
 ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga gggaagtatc cgttccggcg 900
 gagatcctgc ggaggtccag gaaattccct cgagcgatgc ccataatggg acgcccgat 960
 tacaaccctc cactgttaga gtcttgaag gaccggact acgtccctc agtggtacac 1020
 20 ggggtgtccat tgccgcctgc caaggcccct ccgataccac ctccacggag gaagaggacg 1080
 gttgtcctgt cagaatctac cgtgtcttct gccttggcgg agctcgccac aaagaccttc 1140
 ggcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggacggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200
 tccgacgacg gcgacgcggg atccgacggt gagtctgact cctccatgcc ccccttgag 1260
 ggggagccgg gggatccgga tctcagcgac gggctcttgg ctaccgtaag cgaggaggct 1320
 25 agtgaggacg tcgtctgctg c 1341

<210> 132
 <211> 1772
 30 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS5B
 35 <310> AJ238799

<400> 132
 40 tcgatgtcct acacatggac aggcgccttg atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60
 ctgcccataca atgcactgag caactctttg ctccgtcacc acaacttggg ctatgtctaca 120
 acatctcgca gcgcaagcct gcggcagaag aaggtcacct ttgacagact gcaggtcctg 180
 gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240
 aaacttctat ccgtggagga agcctgtaag ctgacgcccc cacattcggc cagatctaaa 300
 tttggctatg gggcaaagga cgtccggaac ctatccagca aggcggttaa ccacatccgc 360
 tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacacca ttgacaccac catcatggca 420
 45 aaaaatgagg ttttctgcgt ccaaccagag aagggggggc gcaagccagc tcgccttatc 480
 gtattcccag atttgggggt tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccctttacga tgtggtctcc 540
 accctccctc aggcctgat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600
 gtcgagttcc tggatgaatgc ctggaaagcg aagaaatgcc ctatgggctt cgcataatgac 660
 acccgctgtt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720
 50 caatgtttgt acttggcccc cgaagccaga caggccataa ggtcgtcac agagcggctt 780
 tacatcgggg gccccctgac taattctaaa gggcagaact gcggctatcg ccggtgcgc 840
 gcgagcgggt tactgacgac cagctgcggg aataccctca catgttactt gaaggcggct 900
 gcggcctgtc gagctgcgaa gctccaggac tgcacgatgc tcgtatgcgg agacgacct 960
 gtogttatct gtgaaagcgc ggggacccaa cgagccacg ggccttcacg ggccctcacg 1020
 55 gaggtatga ctagatactc tgccccccct ggggacccgc ccaaaccaga atacgacttg 1080
 gagttgataa catcatgtc ctccaatgtg tcagtgcgc acgatgcac tggcaaaagg 1140
 gtgtactatc tcaccctgta cccaccacc cccttgcgc gggctgcgtg ggagacagct 1200
 agacacactc cagtcaattc ctggtatggc aacatcatca tgtatgcgc cacttgtgg 1260
 gcaaggatga tctgatgac tcattcttcc tagctcagga acaactgaa 1320
 60 aaagccctag attgtcagat ctacggggcc tgttactcca ttgagccact tgacctacct 1380
 cagatcattc aacgactcca tggccttagc gcattttcac tccatagtta ctctccagg 1440
 gagatcaata ggggtggctt atgcctcagg aaacttgggg taccgccctt gcgagctcgg 1500

5 agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaactcac tccaatcccg 1620
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttcggttgctg gttacagcgg gggagacata 1680
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccg cgggttcattg ggtgcctact cctactttct 1740
 gtaggggtag gcattctatct actccccaac cg 1772

10 <210> 133
 <211> 1892
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

15 <300>
 <302> NS3
 <310> AJ238799

20 <400> 133
 cgcctattac ggcctactcc caacagacgc gaggcctact tggctgcatt atcactagcc 60
 tcacaggccg ggacaggaac caggctcgagg gggagggtcca agtgggtctcc accgcaaac 120
 aatcttttct ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttgagc tgtctatcat ggtgccggct 180
 caaagaccct tgcgggcccc aagggcccaa tcacccaaat gtacaccaat gttgaccagg 240
 acctcgtcgg ctggcaagcg cccccgggg cgcgcttcctt gacaccatgc acctgcccga 300
 gctcggacct ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccgggtgcgc cggcggggcg 360
 acagcagggg gagcctactc tccccaggc ccgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420
 25 gtccactgct ctgcccctcg gggcacgctg tgggcatctt tcgggctgcc gtgtgcaccc 480
 gaggggttgc gaaggcggtg gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcggg 540
 ccccggtctt caccgacaac tcgtccccctc cggccgtacc gcagacattc cagggtggccc 600
 atctacacgc ccctactggt agcggcaaga gcactaaggt gccggctgcg tatgcagccc 660
 aagggtataa ggtgcttggt ctgaaccctg ccgtcgccgc caccctagggt ttcggggcg 720
 30 atattgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780
 cgggtgcccc catcacgtac tcacacctat gcaagtttct tgcgcagcgt ggttgcctctg 840
 ggggcgccta tgacatcata atattgtgat agtgccactc aactgactcg accactatcc 900
 tgggcatcgg cacagtctct gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960
 ccaccgctac gcctccggga tcgggtcacc tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020
 35 tgtccagcac tggagaaatc cctttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccca gacagtcgac ttcagcctgg 1320
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcggtgtca cgtcgcagc 1380
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaac 1440
 gggcctcggg catgttcgat tcctcgggtc tgtgcgagtg ctatgacgcg ggctgtgctt 1500
 ggtacgagct cagccccgcc gagacctcag ttaggttgcg ggcttaccta aacacaccag 1560
 ggttgcccgt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggctcacc 1620
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680
 tagcatacca ggctacggtg tgcgccaggg ctcaggctcc acctccatcg tgggacaaa 1740
 tgtggaagtg tctcatacgg cttaaagccta cgtgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacacc cataacaaa tacatcatgg 1860
 50 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

55 <210> 134
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> stmn cell factor
 <310> M59964

<400> 134
 atgaagaaga cacaacttg gattctcact tgcatttatc ttcagctgct cctattta 60

cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120
 actaaattgg tggcaaatct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180
 atggatgttt tgccaagtca ttgttgata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
 ttgactgact ttctggacaa gttttcaaat atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300
 5 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtcaaaga aaactcatct 360
 aaggatctaa aaaaatcatt caagagccca gaaccaggc tctttactcc tgaagaattc 420
 tttagaattt ttaatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480
 agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540
 aaaccattta tgttaccccc tgttgagacc agctccctta ggaatgacag cagtagcagt 600
 10 aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
 ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttgag ccttatactg gaagaagata 720
 cagccaagtc ttacaagggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780
 agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15 <210> 135
 <211> 483
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFalpha
 <310> AF123238

25 <400> 135
 atgggtccct cggtcggaca gctcgccttg ttgcgtctgg gtattgtgtt ggctgcgtgc 60
 caggccttgg agaacagcac gtccccgctg agtgacagacc cgcccggtggc tgcagcagtg 120
 gtgtcccat ttaatgactg cccagattcc cacactcagt tctgcttcca tggaaactgc 180
 aggttttttg tgcaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttggtgca 240
 30 cgctgtgagc atgaggaccc cctggccgtg gtggctgcca gccagaagaa gcaggccatc 300
 accgccttgg tgggtgtctc catcgtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360
 atacactgct gccagggtccg aaaacactgt gagtgggtgc gggccctcat ctgccggcac 420
 gagaagccca gcgccttcct gaaggggaaga accgcttgct gccactcaga aacagtggtc 480
 tga 483

35 <210> 136
 <211> 1071
 <212> DNA
 40 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> GD3 synthase
 <310> NM003034

45 <400> 136
 atgagccctc gcggggcggc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60
 tggagattcc cgcggaaccc gctgcccctg ggagccagtg ccctctgtgt cgtggctctc 120
 tgttggtctc acatcttccc cgtctaccgg ctgcccacg agaaagagat cgtgcagggg 180
 50 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagaccg cggccagagc gttcaggaaa 240
 caaatggaag actgctgcga ccctgcccct ctctttgcta tgactaaaat gaattcccct 300
 atggggaaga gcatgtggta tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360
 acttactctc tcttcccaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcggtg 420
 gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480
 55 tttgtcatgc gatgcaatct ccctcctttg tcaagtgaat acactaagga tgttgatcc 540
 aaaagtcagt tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaaggtttca gaacctctg 600
 tgggtccagaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660
 cctgcctttt ccatgaagac aggaacatag ccactcttga gggtttatta tacactgtca 720
 gatgttggtg ccaatcaaac agtgctgttt gccaacccca actttctgcg tagcattgga 780
 60 aagttctgga aaagtagagg aatccatgcc aagcgctgt ccacaggact ttttctggtg 840
 agcgcagctc tgggtctctg tgaagaggtg gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900
 aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggc 960

ttccatgccca tgcccagagga atttctccaa ctctgggtatc ttcataaaat cgggtgcactg 1020
 agaatgcagc tggacccatg tgaagatacc tcactccagc ccacttccta g 1071

5 <210> 137
 <211> 744
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> FGF14
 <310> NM004115

15 <400> 137
 atggccgagg ccacgcgtag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcacatc tcggcctcaa gaagcgcagg 180
 ttgaggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgaaca gggtatattg caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 20 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctactgtgtg ttgccatcca gggagtga 360
 acagggttgt atatatgccat gaatggagaa ggttacctct acccatcaga actttttacc 420
 cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaacta ctcatccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
 25 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
 cctggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcacaa 720
 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

30 <210> 138
 <211> 1503
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

35 <300>
 <302> gag (HIV)
 <310> NC001802

40 <400> 138
 atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60
 ttaaggccag ggggaaagaa aaaatataaa ttaaaacata tagtatgggc aagcaggag 120
 ctagaacgat tcgcagttaa tcctggcctg ttagaaacat cagaaggctg tagacaaata 180
 ctgggacagc tacaacctat ccttcagaca ggatcagaag aacttagatc attatataat 240
 acagtagcaa ccctctattg tgtgcatcaa aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300
 45 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaaa aagcacagca agcagcagct 360
 gacacaggac acagcaatca ggtagccaa aattacccta tagtgcagaa catccagggg 420
 caaatggtac atcaggccat atcacctaga actttaaatg catgggtaaa agtagtagaa 480
 gagaaggctt tcagcccaga agtgataccc atgttttcag cattatcaga aggagccacc 540
 ccacaagatt taaacaccat gctaaacaca gtgggggggac atcaagcagc catgcaaatg 600
 50 ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata gagtgcattc agtgcatgca 660
 gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720
 agtacccttc aggaacaaat aggatggatg acaataatc cacctatccc agtaggagaa 780
 atttataaaa gatggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgta tagccctacc 840
 agcattctgg acataagaca aggaccaaag gaaccttta gagactatgt agaccggttc 900
 55 tataaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaaacc 960
 ttgttgggtc aaaatgcgaa ccagattgt aagactatct taaaagcatt gggaccagcg 1020
 gctacactag aagaaatgat gacagcatgt cagggagtag gaggaccggg ccataaggca 1080
 agagttttgg ctgaagcaat gagccaagta acaaattcag ctaccataat gatgcagaga 1140
 ggcaatttta ggaaccaaag aaagattgtt aagtgtttca attgtggcaa agaagggcac 1200
 60 acagccagaa attgcagggc ccctaggaaa aagggtgtgt ggaaatgtgg aaaggaagga 1260
 caccaaatga aagattgtac tgagagacag gctaattttt tagggaagat ctggccttcc 1320
 tacaagggaa ggccagggaa ttttcttcag agcagaccag agccaacagc cccaccagaa 1380

gagagcttca ggtctggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
 aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcaactcttg gcaacgaccc ctcgtcacaa 1500
 taa 1503

5

<210> 139
 <211> 1101
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

10

<300>
 <302> TARBP2
 <310> NM004178

15

<400> 139
 atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gcgggctgcc tagtatagag 60
 caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120
 agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
 aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg cccagcaag 240
 20 aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gcctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
 ctggagccgg ccctggagga cagcagttct ttttctcccc tagactcttc actgcctgag 360
 gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gtaacccag ttccatctgt agtcctaacc 420
 aggagccccc ccattggaact gcagccccct gtctccctc agcagctctga gtgcaacccc 480
 gttggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540
 25 acccaggagt ctgggcccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
 ttcattgaga ttgggagtg cacttccaaa aaattggcaa agcgggaatgc ggcggccaaa 660
 atgctgcttc gagtgcacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720
 gatgatgacc acttctccat tgggtgtgggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780
 ccagggtgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
 30 agttgctccc tgggctccct ggggtgccctg ggccctgcct gctgccgtgt cctcagttag 900
 ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gagcctgagt 960
 ggactctgcc agtgcctggt ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020
 gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccgcc gtgccctgca gtacctcaag 1080
 atcatggcag gcagcaagtg a 1101

35

<210> 140
 <211> 219
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

40

<300>
 <302> TAT (HIV)
 <310> U44023

45

<400> 140
 atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60
 gcttgtagca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccaagtttg ttccataaca 120
 aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180
 50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa 219

50

<210> 141
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

55

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
 (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
 ist

60

- <400> 141
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22
- 5 <210> 142
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
- 10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist
- 15 <400> 142
ucuaaacuuc uuuucgagau ggu 24
- 20 <210> 143
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
- 25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
ist
- 30 <400> 143
uauagguucc agguugcug ua 22
- 35 <210> 144
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
- 40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR
1-Gens ist
- 45 <400> 144
ccagagaagg ccgcaccugc au 22
- 50 <210> 145
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
- 55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist
- 60 <400> 145
augcaggugc ggccuucucu ggu 24
- <210> 146
<211> 21

<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

5 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
ist

10 <400> 146
ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

15 <210> 147
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

25 <400> 147
uaacuucuuu ucgagauggg u 21

30 <210> 148
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

40 <400> 148
ccacaugaag cagcagacu uc 22

45 <210> 149
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

55 <400> 149
gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

60 <210> 150
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 150
ccacaugaag cagcagacu u 21

<210> 151
<211> 21
<212> RNA
10 <213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
15 antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 151
gucgugcugc uucauguggu c 21

20 <210> 152
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die
30 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

<400> 152
uacagcaagc cuggaaccua uagc 24

35 <210> 153
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist.

45 <400> 153
acaggaugag gaucguuucg ca 22

50 <210> 154
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

60 <400> 154
ugcgaaacga uccucauccu gu 22

5 <210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

15 <400> 155
gaugaggauc guuucgcaug a 21

20 <210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

30 <400> 156
augcgaaacg auccucaucc u 21

35 <210> 157
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

45 <400> 157
acaggaugag gaucguuucg caug 24

50 <210> 158
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

60 <400> 158
ugcgaaacga uccucauccu gucu 24

65 <210> 159
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

70 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159
gaagucgugc ugcuaugug gguc 24

10 <210> 160
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur
Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160
cuucuccgcc ucacaccgc gcaa 24

25 <210> 161
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die
komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161
gcagcggugu gagcgaga ag 22

40 <210> 162
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

50 <400> 162
aagucgugc gcucaugug g 21

55 <210> 163
<211> 23
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163
aagucgugc gcucaugug guc 23

5 <210> 164
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

15 <400> 164
ccacaugaag cagcacgacu 20

20 <210> 165
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

30 <400> 165
agucgugcug cuucaugugg uc 22

35 <210> 166
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

45 <400> 166
agucgugcug cuucaugugg 20

50 <210> 167
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

60 <400> 167
ccacaugaag cagcacgacu ucuu 24

<210> 168
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

| | | | |
|----|-------|--|----|
| | <220> | | |
| | <223> | Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang | |
| 5 | | (ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen | |
| | | EGFR-Sequenz ist | |
| | <400> | 168 | |
| | | aacaccgcag caugucaaga u | 21 |
| 10 | <210> | 169 | |
| | <211> | 21 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | Künstliche Sequenz | |
| 15 | <220> | | |
| | <223> | Beschreibung der künstlichen Sequenz: | |
| | | antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die | |
| | | komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist | |
| 20 | <400> | 169 | |
| | | cuugacaugc ugccgguguuu u | 21 |
| 25 | <210> | 170 | |
| | <211> | 22 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | Künstliche Sequenz | |
| 30 | <220> | | |
| | <223> | Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang | |
| | | (ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen | |
| | | EGFR-Sequenz ist | |
| 35 | <400> | 170 | |
| | | aaguuaaaaau ucccgcgcgc au | 22 |
| 40 | <210> | 171 | |
| | <211> | 22 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | Künstliche Sequenz | |
| 45 | <220> | | |
| | <223> | Beschreibung der künstlichen Sequenz: | |
| | | antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die | |
| | | komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist | |
| 50 | <400> | 171 | |
| | | ugauagcgac gggaaauuuu ac | 22 |
| 55 | <210> | 172 | |
| | <211> | 22 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | Künstliche Sequenz | |
| 60 | <220> | | |
| | <223> | Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang | |
| | | (ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen | |
| | | EGFR-Sequenz ist | |

<400> 172

agugugaucc aagcuguccc aa

22

5

<210> 173

<211> 24

<212> RNA

<213> Künstliche Sequenz

10

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15

<400> 173

uugggacagc uuggaucaca cuuu

24

